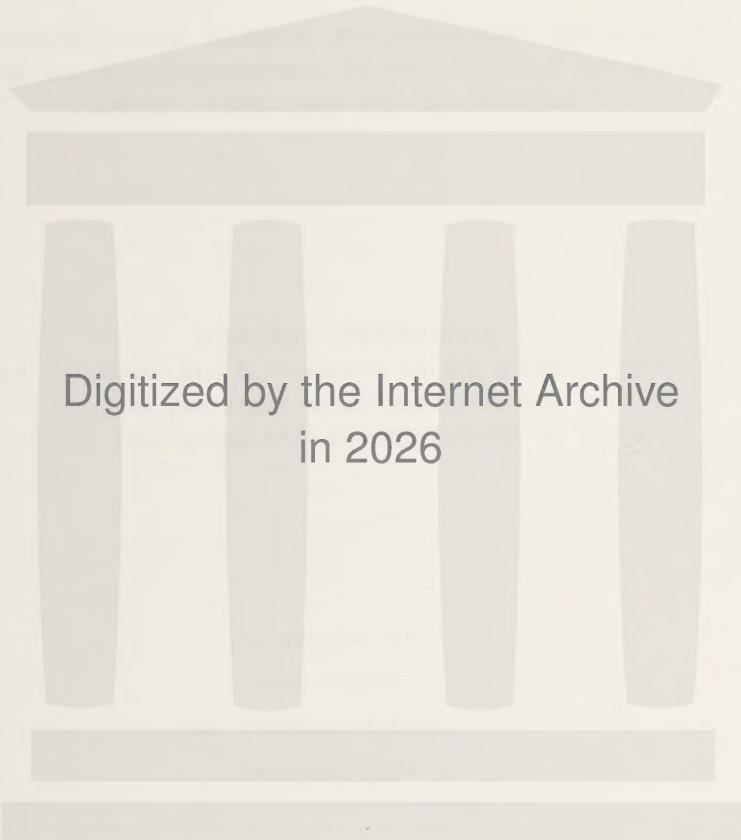


**HISTOCHEMISCHER NACHWEIS UND
AUSSAGEWERT DES GLYKOGENS FÜR DIE
ROUTINEDIAGNOSTIK IM OBDUKTIONSGUT
VON NEUGEBORENEEN, SÄUGLINGEN
UND KLEINKINDERN**

Hans Stanik

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0066

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor : Prof. Dr. M. Eder

HISTOCHEMISCHER NACHWEIS UND AUSSAGEWERT DES GLYKOGENS
FÜR DIE ROUTINEDIAGNOSTIK IM OBDUKTIONSGUT VON NEUGE -
BORENEN , SÄUGLINGEN UND KLEINKINDERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

HANS STANIK

aus Fürstenfeldbruck

München 1974

Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. K. Prechtel

Mitberichterstatter : Prof. Dr. M. Eder

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der Prüfung : 25. Juni 1974



Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	2
2.1. Auswahl des Materials	2
2.2. Histologischer Arbeitsgang	2
2.2.1. Gewebefixierung	2
2.2.2. Färbung	3
2.3. Semiqualitative und quantitative Gly - kogenauswertung	5
3. Ergebnis	6
3.1. Visuelle Differenzierbarkeit der Fär - bungen nach BEST und nach PEARSE	6
3.2. Systematische Zusammenstellung der Auswertungen	6
4. Diskussion über geeignete Verfahren zur Glykogenbestimmung im Obduktions - gut	12
4.1. Biochemische Grundlagen	12
4.1.1. Glykogenese	12
4.1.2. Glykogenolyse	13
4.2. Morphologie des Glykogens	14
4.2.1. Kernglykogen	14
4.2.2. Chemisch - physiologische Eigenschaften des Glykogens im Cytoplasma	14
4.2.3. Strukturell abweichende Glykogenbefun - de und deren Fehlerquellen	16
4.2.4. Einfluß der Temperatur auf die Glyko - genolyse	16
4.3. Einfluß der Fixierung auf die Glyko - gendarstellung	17
4.3.1. Vorzüge der Alkoholfixierung und der Fixierung nach GENDRE gegenüber ande - ren Verfahren	17

4.3.2. Gegenüberstellung der untersuchten Fi - xierungen	18
4.3.3. Zusammenfassung	20
4.4. Einfluß der Färbung auf die Glykogendar- stellung	21
4.4.1. Grundlagen der Färbungen nach BEST und nach PEARSE	21
4.4.2. Gegenüberstellung der Färbemethoden nach BEST und nach PEARSE	21
4.4.3. Zusammenfassung	22
5. Diskussion über den Glykogengehalt der verschiedenen Organe unter Berücksichti- gung von physiologischen und pathologi - schen Faktoren	24
5.1. Glykogenverteilung und postmortaler Gly- kogenabbau in den verschiedenen Organen	24
5.1.1. Glykogenverteilung und Bestimmung des mittleren Glykogengehaltes der Organe	24
5.1.2. Glykogengehalt in Abhängigkeit vom Fi - xierungstermin nach dem Tode	31
5.2. Glykogengehalt im Zusammenhang mit phy - siologischen und pathologischen organi - schen Veränderungen	35
5.2.1. Glykogengehalt im Zusammenhang mit dem Alter	35
5.2.2. Glykogengehalt im Zusammenhang mit dem Säuglingsgewicht	37
5.2.3. Glykogengehalt bei Glykogenosen	39
5.2.4. Glykogengehalt bei Infektionen	42
5.2.5. Glykogengehalt im Zusammenheng mit zen - tralen Todesursachen	44
5.2.6. Glykogengehalt bei Herz - und Kreislauf - versagen als Todesursache	45
5.3. Hinweise für die Auswertung von Glyko - genbefunden	47
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	51

1. Einleitung

Bei der histologischen Organbeurteilung wird man häufig mit der Frage konfrontiert , welche Bedeutung dem unterschiedlichen quantitativen Nachweis von Glykogen in bestimmten Geweben zukommt .

Diese im Autopsiematerial nicht umfassend beantwortete Fragestellung wird zum Anlaß genommen , in eigenen Untersuchungen bei verstorbenen Neugeborenen , Säuglingen und Kleinkindern den Glykogengehalt in den Organen Myocard , Skelettmuskulatur , Nervengewebe , Pankreas , Leber und Nieren zu bestimmen .

Die folgende Arbeit ist in zwei Abschnitte gegliedert :

I. Herausarbeitung einer für praktische Belange geeigneten und zuverlässigen Methode zur Glykogenbestimmung im Obduktionsgut .

II. Bestimmung des mittleren Glykogengehaltes in den Organen Myocard , Skelettmuskulatur , Nervengewebe , Pankreas , Leber und Nieren unter Berücksichtigung verschiedener Bezugspunkte wie Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Organfixierung , Lebensalter , Gewicht und Geschlecht , sowie Grund- und Todesleiden .

2. Material und Methodik

2.1. Auswahl des Materials

Aus dem Obduktionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München werden konsekutiv 70 Fälle von Totgeborenen , Neugeborenen , Säuglingen und Kleinkindern unter neunzehn Monaten erfaßt . Untersucht werden Myocard , Skelettmuskulatur (m. erector trunci) , peripheres Nervengewebe (n. ischiadicus) , Pankreas , Leber und Nieren .

2.2. Histologischer Arbeitsgang

2.2.1. Gewebefixierung

Die Gewebestückchen (mit einer Kantenlänge von circa 0,5 cm) werden während der Obduktion entnommen und sofort fixiert ¹⁾ .

Als Fixans werden absoluter Äthylalkohol (mit einem Wassergehalt von 1 - 2 %) bei einer Temperatur von + 4° C und die Fixierflüssigkeit nach GENDRE bei einer Temperatur von 4° C und einer begrenzten Fixierdauer von 4 - 8 Stunden verwendet (ROMEIS) .

Das GENDRE-Fixans setzt sich zusammen aus 80 ml 90%igem Äthylalkohol , gesättigt mit 7%iger Pikrinsäure , 15 ml 40%igem Formol und 5 ml Eisessig .

Nach anschließender Alkoholwäsche wird das Gewebe mit etwa 60° C warmen Paraplast in Blöcke eingegossen .

1) Herrn Dr. med. M. Gokel , wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität München sei an dieser Stelle für seine Mithilfe bei der Organentnahme und Organfixierung gedankt .

2.2.2. Färbung

Zum Glykogennachweis im Cytoplasma der untersuchten Gewebe werden zwei verschiedene Färbungen angewandt :

Die Karminfärbung nach BEST und
die alkoholische Tri-PAS-Reaktion nach PEARSE .
Im folgenden sind die einzelnen Substanzen und
Arbeitsgänge der beiden Färbemethoden zusammenge-
stellt (ROMBIS 7) .

I. Karminfärbung nach BEST

Alkohol (70 %)	
EHRLICH'sches Hämatoxilin	20 min
Alkohol (70 %)	
BEST'sche Gebrauchslösung :	20 min
20 ml BEST'sche Karminstammlösung	
30 ml konzentriertes Ammoniak (37 %)	
30ml Methylalkohol	
Absoluter Alkohol	
BEST'sche Differenzierflüssigkeit :	2-4 sec
20 ml absoluter Alkohol	
10 ml Methylalkohol	
25 ml aqua destillata	
Absoluter Alkohol	
Xylol	

II. Alkoholische Tri-PAS-Reaktion nach PEARSE

Alkohol (70 %)	
Alkalische Perjodsäure :	20 min
1,6 g Perjodsäure	
0,5 g Natriumacetat	
40 ml aqua destillata	
140 ml absoluter Alkohol	
HOTCHKISS'sche Spülflüssigkeit :	1 min

4 g Natrium-Thiosulfat gelöst in
80 ml aqua destillata
4 g Kaliumjodid
120 ml Alkohol
2 ml 2n Salzsäure
Alkohol (70 %)
Schiff'sches Reagenz 12 min
0,5 g Pararosanilin gelöst in
15 ml n Salzsäure
0,5 g Kaliummetabisulfit gelöst in
85 ml aqua destillata
Schwefeldioxidwasser 6 min
Wässern 30 min
Coelestinblau 5 min
Aqua destillata
Haemalaun 10 min
Aqua destillata
Orange (2 %) und Phosphor-Chromsäure (5 %) 10 sec

2.3. Semiquantitative und quantitative Glykogenauswertung

Zur Beurteilung des Glykogengehaltes im Cytoplasma der einzelnen Gewebearten werden Kriterien zugrunde gelegt, die vor allem das Verteilungsmuster und die Konzentration des Glykogens berücksichtigen. Praktisch werden hierbei die Anzahl der Glykogengranula und deren regionale Verschiebung erfaßt. Der strukturelle Aufbau und die chemische Beschaffenheit der Glykogenpartikel werden in dieser Arbeit unberücksichtigt gelassen.

Die Intensität des Glykogengehaltes der Organe wird bei 400-facher Vergrößerung (Objektiv 40mal, Okular 10mal) nach folgenden Bedingungen gekennzeichnet:

- Meßwert 0 : Keine oder nur in verschwindenden Spuren auftretende Glykogengranula.
- Meßwert 1 : Geringes, für die routinemäßige Untersuchung nicht erfaßbares Glykogenvorkommen; nur in 2 - 4 Sichtfeldern vereinzelte Granula.
- Meßwert 2 : Diagnostisch verwertbares Vorkommen von Glykogen; in Sichtfeldern verschiedenster Organregionen bzw. regional gehäuft vorkommende Granula.
- Meßwert 3 : Überdurchschnittlich hohes Glykogenvorkommen; Anhäufung der Granula bis zur Überdeckung der Organstruktur.

3. Ergebnis

3.1. Visuelle Differenzierbarkeit der Färbungen nach BEST und nach PEARSE

	BEST - Färbung	PEARSE - Färbung
Glykogen	hellrot	rotviolett
Kerne	blau	dunkelbraun
PAS-Substanzen	- - -	rosarot
Plasmaprotein	hellgrau	gelborange

Tabelle 1 :

Gegenüberstellung der Anfärbungen beim Verfahren nach BEST und nach PEARSE

Allgemein gesehen lassen sich bei der Färbung nach PEARSE die Glykogengranula leichter ausfindig machen als bei der Färbung nach BEST . Der starke Kontrast der rotvioletten Glykogengranula und des gelborangen Cytoplasmas bei der PEARSE - Färbung ermöglicht ein leichtes und zügiges Auswerten im Gegensatz zu der kontrastarmen BEST - Färbung mit hellroten Granula und hellgrauem Cytoplasma . Letztere ermüdet das Auge rascher .

3.2. Systematische Zusammenstellung der Auswertungen

Bei jedem der 70 Fälle wird an sechs verschiedenen Geweben (Myocard , Skelettmuskel , Nerv , Pankreas , Leber und Nieren) die Alkoholfixierung und die Fixierung nach GENDRE sowie die Färbungen nach BEST und nach PEARSE angewandt . In Tabelle 2 werden die gefundenen Meßwerte systematisch zusammengestellt .

Tabelle 2 :

Neben den Glykogenbefunden am Myocard (My), Skelettmuskel (Sk), Nervengewebe (Ne), Pankreas (Pa), Leber (Le) und Nieren (Ni) werden der Zeitraum (Z) in Stunden zwischen Todeseintritt und Fixation , das Alter (A) des Verstorbenen in Tagen sowie das Geschlecht (G : männlich + und weiblich -) angegeben .

Z	A	G	Alkohol / BEST				GENDRE / BEST				Alkohol / PEARSE				GENDRE / PEARSE						
			My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	
160/71	23	1	-	2	2	0	0	2	0	2	2	0	0	2	0	2	2	0	1	2	0
184/71	25	0	-	0	2	0	0	3	0	0	2	0	0	3	0	0	3	0	0	3	0
237/71	29	32	-	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
202/71	16	3	-	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
271/71	24	10	-	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	3	2	0	1	1	0
286/71	11	90	+	2	2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	1	2	2	0	0	1	1
291/71	96	1	+	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	3	1	1	1	0
292/71	16	1	-	2	0	0	1	3	0	2	0	0	1	3	0	1	0	0	2	3	1
295/71	24	97	+	0	2	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	2	2	0	2	0	2
306/71	28	1	+	0	3	0	1	1	1	0	3	0	1	1	1	1	3	1	2	1	1
320/71	20	0	+	0	3	0	0	1	0	0	3	0	0	1	0	1	3	0	1	2	0
329/71	8	75	-	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	2
330/71	8	3	+	0	2	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	2	0	2	2	2
340/71	16	8	+	2	0	0	1	2	0	2	0	0	1	2	0	2	0	0	2	3	1

Z	A	G	Alkohol / BEST					GENDRE / BEST					Alkohol / PEARSE					GENDRE / BEST									
			My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	
19	5	-	341/71	2	2	0	1	2	1	2	2	0	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	
48	45	+	347/71	1	0	1	6	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	
46	6	-	348/71	0	2	1	0	2	0	0	2	1	0	2	0	1	2	2	2	2	0	1	2	1	2	0	
14	270	+	361/71	1	1	0	2	1	1	0	1	0	2	1	0	2	2	1	1	2	2	2	2	1	2	2	
27	30	+	362/71	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	2	1	1	1	0	2	1	
53	12	+	376/71	1	2	0	1	1	1	1	2	0	1	1	1	2	2	0	2	2	1	2	2	0	2	1	
12	11	-	380/71	2	2	1	0	2	1	2	2	1	0	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2
29	1	+	385/71	1	3	2	1	2	2	1	3	2	1	2	2	1	2	1	2	1	1	1	3	1	2	1	1
19	14	-	392/71	0	3	0	1	2	1	0	3	0	1	2	1	0	3	0	1	2	1	0	3	1	1	2	1
32	10	-	393/71	2	3	1	2	1	2	2	3	1	2	1	2	2	3	1	2	1	1	2	3	1	2	1	1
13	0	-	399/71	2	3	1	1	3	1	2	3	1	1	3	1	3	3	1	2	3	2	2	3	1	2	3	2
3	10	+	400/71	1	3	1	0	2	1	1	3	1	0	2	1	3	3	0	1	2	1	3	3	0	1	2	1
0	1	+	408/71	0	3	0	1	1	1	0	3	2	0	2	1	2	3	0	1	1	2	0	3	1	1	1	1
35	7	+	410/71	2	3	0	1	2	0	2	3	1	0	2	1	3	3	1	2	1	2	2	3	2	2	2	2
35	30	+	416/71	2	2	0	0	1	0	2	2	0	0	1	0	2	2	1	1	1	1	2	2	2	0	0	2
32	3	+	443/71	2	2	0	3	1	1	1	0	0	2	0	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2
23	2	+	445/71	2	2	0	1	0	1	2	2	0	1	0	0	2	3	1	1	1	1	2	3	1	1	0	2
25	6	-	446/71	2	3	0	0	2	0	2	2	0	0	2	0	2	3	1	1	2	1	2	3	1	1	2	1
48	75	+	454/71	2	2	1	1	1	0	1	2	1	0	0	0	1	2	2	0	0	0	2	3	1	1	1	1
52	150	+	497/71	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	0	0	1	1	1	2	0	1	2	1	2	2	0	2

Z	A	G	Alkohol / BEST				GENDRE / BEST				Alkohol / PEARSE				GENDRE / BEST									
			My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni				
505/71	23	360	+	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	2	1	0	2	1	3	2	1	1	2
516/71	33	60	-	2	2	0	1	2	0	2	2	0	1	2	0	2	2	1	2	2	0	2	3	1
519/71	24	4	-	2	1	0	1	1	1	2	0	0	0	1	0	2	0	0	2	1	2	1	2	2
534/71	52	165	-	1	2	0	0	2	0	0	2	1	0	2	0	0	2	0	2	2	0	0	2	2
535/71	33	2	-	1	2	1	1	1	2	1	2	0	1	1	0	2	2	1	2	2	2	1	1	2
542/71	48	0	-	2	2	0	1	3	0	2	2	0	0	3	0	3	3	0	1	3	0	1	3	0
561/71	20	13	+	0	2	0	0	2	0	0	2	1	0	2	0	0	2	0	1	3	1	2	3	1
562/71	16	5	+	0	2	0	0	2	2	0	2	1	0	2	1	0	2	0	1	2	2	0	0	2
565/71	25	4	-	2	2	0	1	2	0	2	2	1	0	2	1	3	2	1	2	3	1	1	2	3
564/71	20	2	+	0	2	0	1	0	0	0	2	2	0	0	0	2	3	0	1	2	0	0	1	0
572/71	28	50	-	2	2	0	1	0	0	2	2	1	0	0	0	2	3	1	1	1	0	2	3	1
622/71	18	25	+	0	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	1	1
655/71	0	300	+	2	5	0	1	3	0	2	2	0	0	2	0	3	3	1	1	3	0	2	1	1
654/71	15	120	+	0	2	0	2	0	0	0	2	0	1	0	0	1	2	0	1	0	1	0	1	1
659/71	55	0	-	0	2	0	2	2	0	0	2	0	2	2	0	0	2	0	1	3	0	0	3	0
660/71	34	35	-	2	0	1	2	0	1	2	0	0	2	1	1	3	1	2	3	1	2	3	0	2
661/71	26	45	-	2	2	0	1	0	0	2	2	0	1	0	0	1	3	1	1	2	1	3	3	1
681/71	25	5	-	2	5	0	1	1	1	2	2	1	1	0	1	2	2	0	1	1	2	2	0	1
684/71	24	5	+	0	0	0	1	1	0	1	2	0	1	1	0	0	2	0	2	1	1	0	0	1

Z	A	G	Alkohol / BEST					GENDRE / BEST					Alkohol / PEARSE					GENDRE / BEST										
			My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni	My	Sk	Ne	Pa	Le	Ni		
728/71	20	50	-	2	2	0	2	0	0	2	2	1	1	1	1	1	3	0	0	2	0	2	3	0	0	1	0	
755/71	19	40	-	2	2	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	
739/71	18	90	-	0	2	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	3	0	2	1	1	0	2	0	2	1	
740/71	15	290	-	2	0	0	1	2	0	1	0	1	1	1	0	0	2	0	1	1	2	2	0	1	2	2	2	
760/71	13	75	+	0	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3	1	2	1	1	0	2	1	2	0	0
766/71	24	3	-	2	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
772/71	16	7	+	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	1
780/71	58	14	+	0	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	0	1	2	0	1	2	1	1	2	0	1	1	1
813/71	34	4	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
815/71	6	60	+	2	2	0	0	2	0	2	2	0	0	2	1	2	2	0	1	3	2	2	3	0	0	2	1	1
817/71	3	1	+	2	2	0	0	3	2	2	2	0	0	2	2	2	0	2	1	2	3	3	0	2	3	2	2	
830/71	26	145	+	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
882/71	22	350	+	2	2	0	0	2	0	2	2	0	1	2	0	0	3	2	0	0	3	0	3	2	0	0	3	0
883/71	42	170	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
891/71	35	1	+	2	3	0	1	0	0	2	2	0	1	1	0	0	2	3	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
898/71	21	120	+	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
899/71	54	10	+	2	3	0	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0	0	2	3	0	1	0	0

In Tabelle 2 werden 70 verstorbene Kinder unter 19 Monaten erfaßt . Dabei handelt es sich um 38 Knaben und um 32 Mädchen . Die Zeit zwischen Todeseintritt und Gewebefixierung schwankt zwischen 3 und 96 Stunden . Meßwert 3, der Befund mit starkem Glykogenvorkommen, tritt selten auf; die Meßwerte 0 und 1 sind dagegen sehr häufig anzutreffen.

Die Qualitäten der Glykogendarstellung und die Anfärbbbarkeit der glykogenhaltigen Präparate ist von der Art der Fixierung und Färbung abhängig. Einen Überblick über die Ergebnisse gibt die Gegenüberstellung der beiden Fixier- und Färbemethoden, wobei jeweils die Summe aller Meßwerte gebildet wird. Abbildung 1 zeigt den Vergleich der vier verschiedenen Verfahren in Bezug auf die Glykogendarstellung.

Glykogengehalt

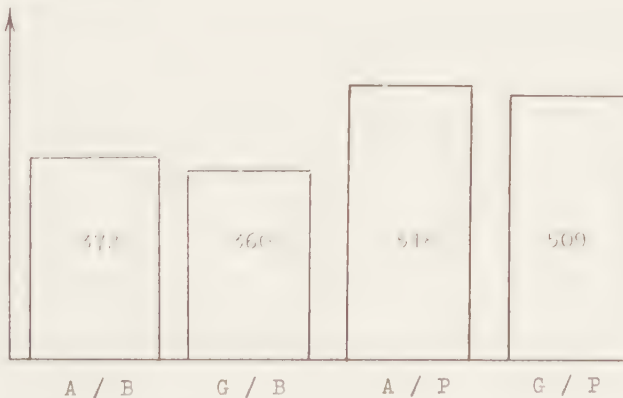


Abbildung 1:

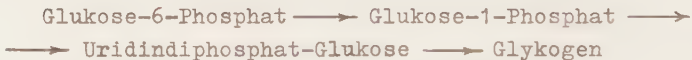
Der Glykogengehalt (Summe aller Meßwerte der untersuchten Organe) wird in Abhängigkeit von der Alkohol- (A) und der GENDRE-Fixierung (G), sowie nach der Färbung nach BEST (B) und PEARSE (P) dargestellt.

4. Diskussion über geeignete Verfahren zur Glykogenbestimmung im Obduktionsgut

4.1. Biochemische Grundlagen

Glykogen ist ein weit verzweigtes , ausschließlich aus Glukose aufgebautes Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von 2 bis $20 \cdot 10^6$. Als eine leicht auf- und abbaubare Verbindung stellt das Glykogen für den Organismus eine wertvolle Speicherform der lebensnotwendigen Glukose dar . Synthese und Abbau des Glykogens verlaufen dabei auf verschiedenen Stoffwechselwegen .

4.1.1. Glykogenese



Liegt die Glukose als Glukose-6-Phosphat vor , so wird mit Hilfe der Phosphoglukomutase der Phosphor vom C-6-Atom auf das C-1-Atom umgelagert . Glukose-1-Phosphat reagiert mit Uridintriphosphat zur Uridindiphosphat-Glukose unter Abgabe von zwei Phosphatmolekülen . Uridindiphosphat-Glukose hat dadurch das notwendige Gruppenübertragungspotential , welches die Vorbedingung für die glykosidische Anknüpfung ihres Glukoserestes an ein Startermolekül ist . Die Übertragungsreaktion auf ein Startermolekül (dies ist entweder ein Glykogenrest oder ein hochmolekulares Dextrin) wird durch die Glykogensynthetase unter Abgabe von Uridindiphosphat katalysiert . Der übertragene Glykosylrest wird dabei jeweils in einer 1,4-glykosidischen Bindung angelagert (KARLSON) .

Erreicht die Kette durch wiederholte Anlagerung eines Glukosemoleküls 8 bis 12 Glukosereste , so tritt ein

zweites Enzym , die 1,4 $\rightarrow$ 1,6-Transglykosidase , in Aktion , die die letzten 6 bis 7 Glukosemoleküle an eine benachbarte Kette in 1,6-glykosidischer Bindung überträgt . Durch diese Glykosidverschiebung ist ein "Verzweigungspunkt" entstanden , so daß unter sukzessiver Wirkung dieser beiden Enzyme das Glykogenmolekül strauchartig wächst (BUDDECKE) .

4.1.2. Glykogenolyse

Der Abbau wird durch die aktivierte Phosphorylase eingeleitet , die unter phosphorolytischer Spaltung der 1,4-glykosidischen Bindung des Glykogens jeweils ein Glukosemolekül in Glukose-1-Phosphat überführt . Es können nur endständige Glukosemoleküle (d. h. Glukosemoleküle mit freier C-4-OH - Gruppe) abgespalten werden.

Daneben ist in der Leber die Amylo- α -1,4-Glukosidase gefunden worden , die das gesamte Glykogenmolekül durch Hydrolyse einzelner glykosidischer Bindungen zu hochmolekularen Abbauprodukten (Dextrine) zerlegt . Ferner ist beim Glykogenabbau noch eine Amylo-1,6-Glukosidase (debranching enzyme) tätig . Sie spaltet die verzweigten , also 1,6-glykosidisch gebundenen Glukosemoleküle . Da die Phosphorylase die Hauptketten nur bis auf sechs und die Seitenketten nur bis auf ein Glukosemolekül vor einer Verzweigungsstelle spalten kann , ist die Amylo-1,6-Glukosidase ein notwendiges Hilfsenzym beim Glykogenabbau.

4.2. Morphologie des Glykogens

4.2.1. Kernglykogen

Zwei Arten von Kernglykogen werden unterschieden :

- a) Das diffuse Kernglykogen ist Folge einer Störung im Zellstoffwechsel , wobei es durch eine Permeabilitätssteigerung der Kernmembran zu einem Übertritt von Glykogen aus dem Cytoplasma kommt (KLESTADT , HUEBSCHMANN , MEIXNER , ASKANAZY) .
- b) Das Glykogen in cytoplasmatischen Kerneinschlüssen (Inklusionsglykogen) ist Ausdruck einer vorangegangenen Mitosestörung (SELLYEI) .

Unter 400-facher Vergrößerung und ohne Spezialfärbung mit Methylgrün-Pyronin und FEULGEN'scher Reaktion sind diese Substanzen praktisch nicht nachweisbar .

Oben genannte Autoren messen dem Kernglykogen außer geringfügigen Verschiebungen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus und dem Alter der Patienten keine diagnostische Bedeutung bei . Auf das Kernglykogen wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen .

4.2.2. Chemisch-physiologische Eigenschaften des Glykogens im Cytoplasma

Angeichts der angefärbten Glykogenpartikel muß man sich stets vor Augen halten , daß es sich hierbei um fixationsbedingte Kunstprodukte handelt (MEIXNER , FICHERA) . In der lebenden Zelle ist das Glykogen meist in Form von submikroskopischen Teilchen diffus im Cytoplasma verteilt (CORRIN) . Auf Grund der Ergebnisse an gefriergetrocknetem Material hat sich die Vorstellung gefestigt , daß das Glykogen intravital in gelöster Form homogen verteilt sei (BENSLEY , BARTELMIZ , MANCINI) . Erst durch die Fixation wird das Glykogen als Festkörper für

die histologischen Untersuchungen faßbar . Während sich bei der Alkoholfixierung die 'Fällungsartefakte' (FI - CHERA) hauptsächlich in Tropfen- und Stäbchenform darstellen , sollen beim frischen , gefriergetrockneten Material die Tropfenbildung fehlen (BARTELMIZ) . Die Glykogengranula weisen dabei eine Größe von 1 μ bis 8 μ auf .

Da das Glykogen bei der Fixation sehr leicht seinen Zustand und seine Verteilung ändert , bezeichnet man das Glykogen in der Zelle und dessen Aufbau auch als eine fixationslabile Struktur (EGER) . Der Diffusionsstrom der eindringenden Fixierflüssigkeiten kann eine beträchtliche Verlagerung des Glykogens bis hin zu dessen Ausschwemmung aus dem Präparat verursachen . Man spricht dann von Glykogenflucht (MEIXNER) .

Glykogen ist als hydrophiles Polysaccharid wasserlöslich . Statistisch gesehen nimmt dabei die Löslichkeit des Glykogens mit sinkendem Molekulargewicht zu (ROSS - MANN) . Wässrige Flüssigkeiten verursachen eine starke Verlagerung beziehungsweise Ausschwemmung von Glykogen . Solche Flüssigkeiten müssen vor der Fixierung der Zellelemente unbedingt vom Gewebe ferngehalten werden .

Alkoholfixiertes und mit alkoholischer Pikrinsäure fixiertes Glykogen wird vom Wasser nicht mehr angegriffen . Es ist bei Anwendung dieser Fixationsmittel daher nicht erforderlich , die Schnitte mit wasserschützendem Celloidin zu überziehen (GRAUMANN) . Darüber hinaus ist der Celloidinüberzug gegen eine Alkoholbehandlung , wie sie bei der anschließenden Glykogenfärbung nach BEST und nach PEARSE auftritt , äußerst empfindlich (OBREGIA) .

4.2.3. Strukturell abweichende Glykogenbefunde und deren Fehlerquellen

Gelegentlich tritt die Glykogenfärbung nur entlang der Zellgrenzen in Halbmondform auf . Diese Glykogeneinlagerung wird durch die Diffusionsströmung des fixierenden Alkohols bedingt (FICHERA) .

Tritt die Glykogenfärbung nur als Schleier oder in Schlieren im Präparat auf , so kann dies ein Hinweis auf einen allgemeinen Glykogenverlust sein , der durch eine fehlerhafte Fixierung entstanden ist . In diesem Zusammenhang muß auch auf die Aufklebesubstanz der Schnitte auf die Objektträger verwiesen werden . Zu dick aufgetragenes Eiweißglycerin färbt sich bei der Färbung nach PEARSE , bedingt durch das SCHIFF'sche Reagenz , in Schlieren violett an . Für den quantitativen und qualitativen Glykogennachweis sind solche Präparate unbrauchbar .

Glykogen außerhalb der Zellen soll bei manchen Zellschäden , besonders beim Leberzellzerfall bei akuter Hepatitis , vorzufinden sein (ARNDT , MAHNKE) . Dieser Sachverhalt konnte nicht beobachtet werden .

4.2.4. Einfluß der Temperatur auf die Glykogenolyse

Die Kälte beeinflusst die Konservierung des Glykogens günstig , da hierdurch die Aktivität der glykogenolytischen Enzyme stark vermindert wird (LISON) . Ein Anstieg der Temperatur führt zu einem beschleunigten Glykogenabbau (WALLRAFF) . Das Maximum der Glykogenolyse wird bei circa 24° C erreicht . Bei 0° C ist kaum mehr ein Glykogenverlust feststellbar (GRAUMANN) . Bei dieser Temperatur sind sowohl hinsichtlich der quantitativen Ausbeute als auch bezüglich der Verlagerungserscheinungen die besten Glykogendarstellungen zu erwarten .

4.3. Einfluß der Fixierung auf die Glykogendarstellung

4.3.1. Vorzüge der Alkoholfixierung und der Fixierung nach GENDRE gegenüber anderen Verfahren

Für den Glykogennachweis werden in der Regel Fixierungsmittel auf Alkoholbasis verwendet . Die Wirkung von absolutem Alkohol beruht auf der Eigenschaft des Wasser - entzuges . Durch diesen Vorgang wird ein großer Teil der Proteine des Cytoplasmas gefällt und somit die biochemischen Abläufe in der gesamten Zelle blockiert (FISCHER). Chemisch ist der Alkohol völlig inaktiv . Neben dem Wasser werden aus dem Gewebe Lipide , Cholesterin und chromaffine Stoffe extrahiert . Das für die Untersuchung relevante Glykogen bleibt praktisch unverändert .

Die mit dem Wasserentzug einhergehende Schrumpfung des Präparates (BEST) berührt die Auswertungen nicht , da weniger die strukturelle als vielmehr die chemisch - analytische Fragestellung interessiert .

Für die Glykogenfixierung stehen neben dem absoluten Alkohol und dem Verfahren nach GENDRE folgende gebräuchliche Methoden zur Auswahl (ROMEIS) :

Gefriertrocknung nach LISON und MANCINI :

Einlegen in GENDRE ' sche Flüssigkeit

Kühlen auf $- 80^{\circ} \text{C}$

Langsames Auftauen in 24 Stunden

Glykogenfixierung nach Mc MANUS :

Gepuffertes Formol nach LILLIE

12 Stunden eisgekühlt

Glykogenfixierung nach ROSSMANN :

Pikrinsäure und Formol im Verhältnis 9 : 1

auf Alkoholbasis 24 Stunden bei 0°C

Für den Routinegebrauch ist die Gefriertrocknung nach

LISON und MANCINI unpraktisch . Die tiefe Temperatur von $- 80^{\circ} \text{C}$, Sowie die lange Auftauzeit hemmen ein rationelles Arbeiten .

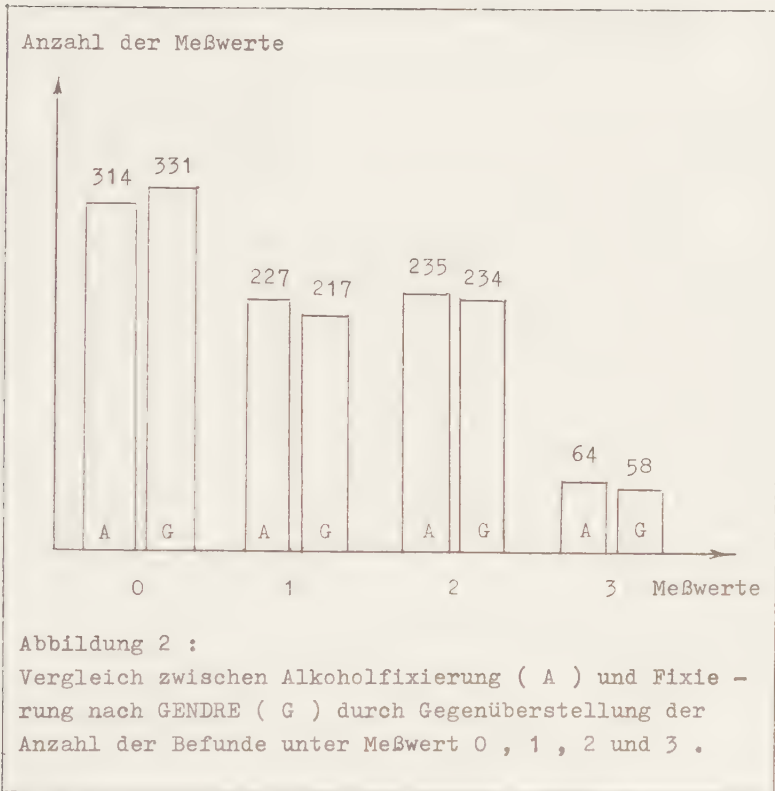
Auch die beiden anderen Fixierungsverfahren benötigen eine längere Fixationsdauer von 12 bis 24 Stunden . Darüber hinaus hat das Verfahren nach Mc MANUS und MOWREY den Nachteil , daß das Fixans wasserhaltig und nur kurze Zeit gebrauchsfähig ist .

Bei der Glykogenfixierung nach ROSSMANN wird dem Alkohol Formol und Pikrinsäure zugestzt . Die Säure hat die wertvolle Eigenschaft , die Proteine im Cytoplasma und im Kern zu denaturieren . Das ausgefällte Eiweiß vernetzt die Strukturteile der Zelle und somit auch das Glykogen . Andererseits besteht hier die Schwierigkeit , den hohen Anteil der stark farbintensiven und schwer zu extrahierenden Pikrinsäure nach dem Fixieren zu entfernen.

Ein günstigeres Verhältnis weist hier die Methode nach GENDRE auf , bei der nur eine kleine Menge Pikrinsäure zugesetzt wird . Zudem benötigt man hier nur eine Fixationsdauer von 8 Stunden .

4.3.2. Gegenüberstellung der Alkoholfixierung und der Fixierung nach GENDRE

Die Übersichtsskizze (Abb. 1) zeigt in der Glykogen-darstellung keinen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden Fixierverfahren . Um die Ergebnisse genauer zu betrachten, werden die Häufigkeiten der einzelnen Meßwerte gegenübergestellt . Dazu werden die Befunde in Abhängigkeit von der Fixierung auf die Meßwerte 0 bis 3 aufgegliedert . Abbildung 2 verdeutlicht systematisch die Abweichungen der Alkoholfixierung von der GENDRE-Fixierung.



In den Meßbereichen 1 , 2 und 3 bringt die Alkohol -
fixierung mehr positive Befunde hervor als die Fixie -
rung nach GENDRE . Im diagnostisch verwertbaren Be -
reich (Meßwerte 2 und 3) liefert die Alkoholfixie -
rung 299 positive Glykogenbefunde , gegenüber 292 der
GENDRE - Fixierung , und somit um 2,4 % bessere Ergeb -
nisse . Bei überdurchschnittlich hohem Glykogenvor -
kommen , Meßwert 3 , erfaßt die Alkoholfixierung um
13,5 % mehr Fälle als die Fixierung nach GENDRE .

4.3.3. Zusammenfassung

Die Alkoholfixierung liefert eine höhere Ausbeute diagnostizierbaren Glykogens als die Fixierung nach GENDRE . Sie liegt bei + 2,3 % zu Gunsten des Alkohols.

Zusammenfassend ist zu den praktischen Ergebnissen zu sagen , daß sich die Alkoholfixierung als die günstigste Methode zur Darstellung von Glykogen herausstellt . Im Vergleich zum Verfahren nach GENDRE ist die Alkoholfixierung in der Aufbereitung leichter zu handhaben . Die Fixierlösung nach GENDRE ist nur begrenzt , etwa zwei Tage , haltbar . Darüber hinaus zeigt sich beim Schneiden der GENDRE-fixierten Präparate , daß sie gegenüber den alkoholfixierten Präparaten inhomogen sind und oft bröckeln , unabhängig von der Temperatur des Blockes und der Umgebung , sowie der Schnittgeschwindigkeit und der Einstellung des Microtoms .

In Anbetracht der besseren Ergebnisse und des geringeren Aufwandes ist bei histologischen Untersuchungen , besonders bei Routineuntersuchungen , zum Nachweis von Glykogen die einfachere , kosten- und zeitsparende Fixierung mit Alkohol allen anderen Verfahren vorzuziehen .

4.4. Einfluß der Färbungen auf die Glykogendarstellung

4.4.1. Grundlagen der Färbungen nach BEST und nach PEARSE

Bei der Methode nach BEST handelt es sich um eine empirische Färbung, bei der bisher noch keine histochemischen Reaktionen nachgewiesen werden konnten .

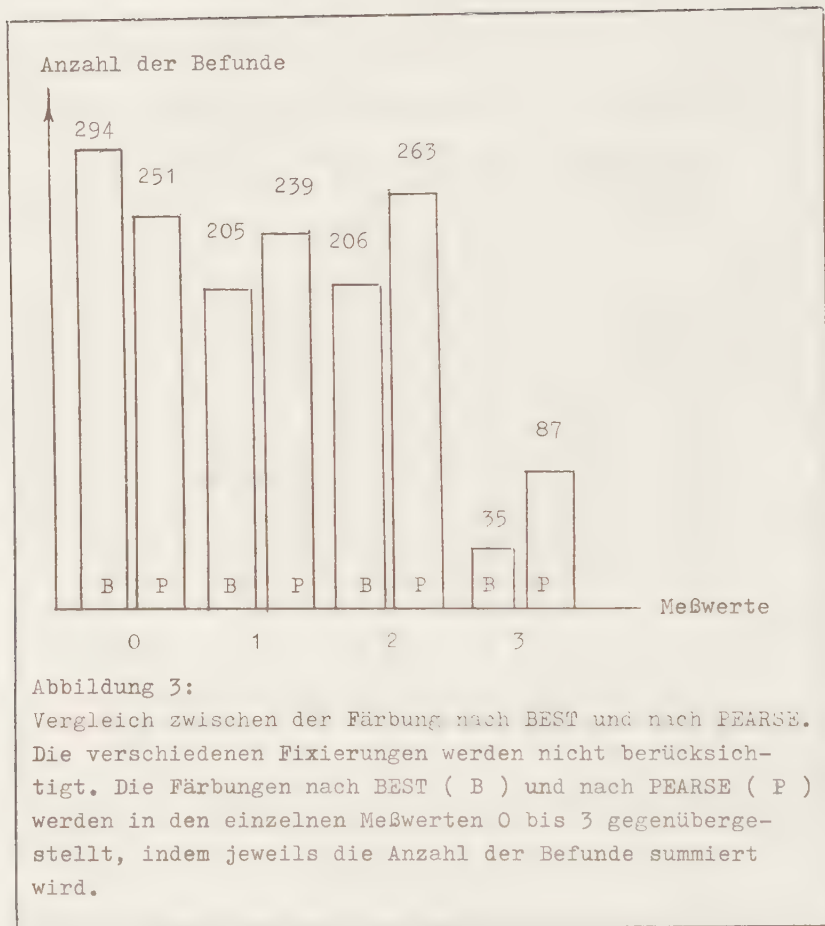
Die alkoholische Tri-PAS-Reaktion nach PEARSE (PAS= Periodic Acid SCHIFF) beruht auf der Reaktion der Perjodsäure mit bestimmten , besonders in Polysacchariden vorkommenden Atomgruppen . Durch die starke oxidierende Wirkung der Perjodsäure werden die Glykol - gruppen $-CHOH-CHOH-$ in Aldehyde $-CHO-CHO-$ umgewandelt. Diese Reaktionen bewirken eine Sprengung der weit verzweigten Glykogenketten . Die freien Enden reagieren als Aldehyde mit dem SCHIFF'schen Reagenz weiter unter Bildung eines roten Farbstoffes (PEARSE , ROMEIS).

Auch Schleim und die sogenannten PAS-Substanzen färben sich bei diesem Prozeß an , da sie ebenfalls Glykolgruppen besitzen.

4.4.2. Gegenüberstellung der Färbungen nach BEST und PEARSE

Bereits Abbildung 1 zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den Färbungen nach BEST und nach PEARSE . Letztere stellt erheblich mehr positive Glykogenbefunde dar als die Bestfärbung . Um eine genaue Aussage zu treffen , werden die Häufigkeiten der Meßwerte 0 bis 3 der beiden Färbungen gegenübergestellt (Abb. 3) .

Die PEARSE-Färbung liefert in den Meßwerten 1 , 2 und 3 eine größere Ausbeute als die Färbung nach BEST . Im diagnostisch verwertbaren Bereich , Meßwerte 2 und 3 , übertrifft die BEST -Färbung den Verfahrensweg nach PEARSE um 31,2 % in der Erfassung von glykogenhaltigen Präparaten . Besonders im Wertebereich des außerge -



wöhnlich hohen Glykogenvorkommens ergibt sich ein deutlicher Unterschied zur BEST-Färbung von +60 % .

4.4.3. Zusammenfassung

Gegenüber der Färbung nach BEST ist die Färbung nach PEARSE aufwendiger. Auch ist beim Verfahren nach PEARSE die Gefahr groß, daß minimale Rückstände der Klebe-

substanz des Eiweißglyzerins sich durch das Reagenz nach SCHIFF violett anfärben und das Präparat verderben .

Auf Grund des stärkeren Farbkontrastes ermöglicht die PEARSE - Färbung jedoch ein leichteres Erkennen der Glykogenstrukturen im mikroskopischen Bild . Nach den Untersuchungsergebnissen liefert überdies die Färbung nach PEARSE im Bereich des normalen Glykogenvorkommens um 31 % höhere Werte als das Verfahren nach BEST . Im Bereich des außergewöhnlich starken Glykogenvorkommens fällt die Methode nach BEST sogar um 60 % ab .

Die Färbung nach PEARSE ist bei der histochemischen Darstellung des Glykogens dem Verfahren nach BEST leistungsmäßig eindeutig überlegen . Dieses Ergebnis rechtfertigt auch den größeren Arbeitsaufwand der alkoholischen Tri - PAS - Reaktion nach PEARSE .

5. Diskussion über den Glykogengehalt der verschiedenen Organe unter Berücksichtigung von physiologischen und pathologischen Faktoren

Glykogen als Glukosespeicher , integrierender Baustein der Zelle und Nebenprodukt des Proteinabbaus (TOGARI) steht im Organismus in einem ständigen Fließgleichgewicht zwischen Auf- und Abbau (STETTEN). Physiologische Zustandsänderungen wie Körperentwicklung , Altern und Krankheit wirken sich bei diesem Zusammenspiel meßbar als ändernde Faktoren für den Glykogengehalt der Gewebe aus . Im Folgenden soll geklärt werden , in welchem Maße die verschiedenen Organe des Körpers auf solche Verschiebungen reagieren . Hierbei werden nur die Präparate betrachtet , die mit Alkohol fixiert und nach PEARSE gefärbt wurden

5.1. Glykogenverteilung und postmortaler Glykogenabbau in den verschiedenen Organen

5.1.1. Glykogenverteilung und Bestimmung des mittleren Glykogengehaltes der Organe

Zur Ermittlung der Glykogenverteilung in Herz , Skelettmuskulatur , Nerv , Pankreas , Leber , und Nieren dienen wiederum die einzelnen Meßwerte 0 bis 3 (die Kriterien für die Bewertung wurden auf Seite 5 zusammengestellt) , um den Glykogengehalt in den einzelnen Organen zu erfassen . So läßt eine Gewebeart mit wenigen Befunden unter Meßwert 2 und 3 den Schluß zu , daß sie allgemein glykogenarm ist ; umgekehrt lassen Gewebe mit vielen Diagnosen unter Meßwert 2 und 3 auf eine allgemein glykogenreiche Struktur schließen .

Die einzelnen Organe der 70 Kinder werden auf die Häufigkeit der vier Meßwerte 0 bis 3 hin untersucht . Die Tabelle 3 gibt eine starke Schwankung der Glykogenkon-

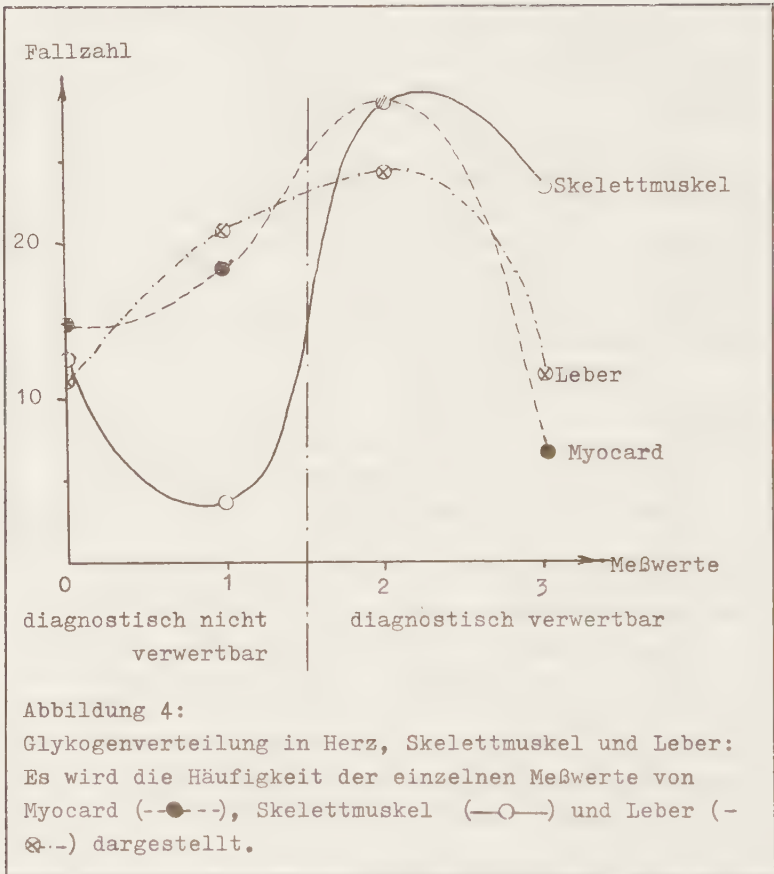
Meßwert	0	1	2	3
Myocard	15	19	29	7
Skelettmuskel	13	4	29	24
Nerv	43	22	5	-
Pankreas	13	29	28	-
Leber	12	21	25	12
Niere	25	29	16	-

Tabelle 3 :
Glykogenverteilung in den Organen : Die Organbefunde der 70 Kinder werden unter den verschiedenen Meßwerten 0 , 1 , 2 und 3 addiert .

zentration der einzelnen Gewebe wieder . Während bei der Skelettmuskulatur über ein Drittel aller Befunde unter dem Meßwert 3 zu finden sind - und sich somit der Skelettmuskel mit seinen vielen überdurchschnittlichen und normalen Glykogenbefunden als äußerst glykogenreich auszeichnet - weisen Nerv , Pankreas und Nieren in keinem einzigen Fall überdurchschnittlich hohes Glykogenvorkommen mit Meßwert 3 auf

Zur besseren Übersicht werden die Werte von Myocard , Skelettmuskulatur und Leber in Skizze 4 graphisch dargestellt .

Eine hohe Fallzahl mit überdurchschnittlich viel Glykogengehalt ist nur bei den Geweben des Skelettmuskels mit 34 % aller Befunde und der Leber mit 17 % zu beobachten . Während beim Meßwert 2 , der Bereich also , in dem das Glykogenvorkommen einwandfrei zu diagnostizieren ist , die Kurven von Skelettmuskel , Myocard und Leber



ihr Maximum erreichen , weist das Nervengewebe nur einen minimalen Wert von 7 % auf. Pankreas, Nieren und Nerv besitzen ihre höchsten Fallzahlen im diagnostisch nicht verwertbaren Bereich.

Für die Gegenüberstellung der einzelnen Organe ist es nötig, Vergleichswerte zu schaffen. Aus Tabelle 3 berechnet sich der mittlere Glykogengehalt der verschiedenen Organe. Hierzu wird für jedes Organ das arithmetische Mittel aller glykogenhaltigen Präparate (Meßwerte 1, 2 und 3) gebildet, wobei die Fallzahlen

Organe	Mittlerer Glykogengehalt (Standardwert)
Myocard	1,78
Skelettm.	2,35
Nerv	1,18
Pankreas	1,49
Leber	1,76
Niere	1,35

Tabelle 4 :

Mittlerer Glykogengehalt der Organe (Standardwert) .
Er errechnet sich aus der Summe aller glykogenhaltigen
Präparate , wobei Meßwert 1 einfach , Meßwert 2 dop -
pelt und Meßwert 3 dreifach gewertet werden . Diese
Summe wird durch die Zahl der Fälle (70) dividiert .

unter Meßwert 2 doppelt und die Fallzahlen unter Meß -
wert 3 dreifach gewertet werden . In Tabelle 4 ist der
mittlere Glykogengehalt der Organe , kurz Standard -
wert zusammengestellt .

Skelettmuskulatur , Myocard und Leber stellen sich als
die glykogenreichsten Organe dar . Hier treten die höch -
sten Standardwerte auf . In 76 % aller Fälle können an
der Skelettmuskulatur positive Befunde (Meßwerte 2
und 3) erhoben werden , an der Leber in 53 % und am
Myocard in 51 % aller Fälle . Die Ansicht , daß diese
Organe regelmäßig , wenn auch oft in Spuren , einen Gly -
kogengehalt aufweisen (BERNARD) , kann auf Grund die -
ser Untersuchungen nicht weiter belegt werden .

Darüber hinaus steht in dieser Arbeit in erster Linie die
sichere quantitative Erfassung von Glykogen für eine
rationelle , routinemäßige Untersuchung im Vordergrund .
So werden Glykogenspuren als diagnostisch unverwertbar

nicht erfaßt . Für die Behauptung , daß embryonales Herzmuskelgewebe die glykogenreichste Struktur aufweist (Mc KAY) , gibt diese Arbeit keine Anhaltspunkte .

Im Einzelnen stellt sich am Muskelgewebe eine gleichmäßige Verteilung der Glykogengranula dar . Die exakte Zuweisung des Glykogens auf bestimmte fibrilläre Strukturen (HÄGGQUIST , GENDRE) erscheint hierbei fraglich , da sie abhängig ist von der Interaktion der Muskelfasern (NOLL) , sowie im großen Maße von der Art der Fixiermethode (WOLF) .

Auch die Leber bietet ein homogenes Bild in Bezug auf die Glykogenverteilung mit leichter Betonung der portalen Felder . Glykogenfreie Areale zwischen glykogenreichen Gebieten lassen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Glykogenverlagerung im Zusammenhang mit der Fixierung schließen (EGER) .

Wesentlich weniger diagnostizierbare Glykogenbefunde weisen das Pankreas und die Nieren auf . Beim Pankreas finden sich dabei sowohl in den Gängen als auch in den Acini und in den Inselzellen verstreute Glykogengranula . Die Auswertung wird jedoch beim Pankreasgewebe durch überlagernde PAS-Substanzen (vor allem Glukoproteide) , die gelegentlich ein erhöhtes Glykogenvorkommen vor-täuschen , stark erschwert .

Die Glykogenbefunde bei den Nieren beschränken sich im wesentlichen auf die Sammelrohre (BARFURTH , ARNDT , BAUD) ; vereinzelt lassen sich jedoch auch im Interstitium und in der BOWMANN ' schen Kapsel Glykogengranula nachweisen . Während die embryonalen Nieren sehr glykogenreich sind (MAHNKE) , verschwindet postnatal das Glykogen , bis es ab dem 14. Lebenstag nicht mehr

nachweisbar ist (GRAUMANN) . Ursachen für die Glykogenabnahme sind vor allem die Umstellung des Stoffwechsels und die Ausreifung der Nieren . Die gesunde Niere ist glykogenfrei (ZOLLINGER) . In der neuesten Literatur wird das Glykogen nur in den ersten Lebenstagen als physiologisch angesehen (MAHNKE) .

In den vorangegangenen Untersuchungen weisen die Nieren von 22 Kindern Glykogen auf , wobei es sich um 14 Neugeborene unter 11 Tage handelt , deren Glykogenvorkommen als physiologisch anzusehen ist . Bei 8 Säuglingen zwischen 30 und 360 Tagen dürfte das Glykogenvorkommen jedoch pathologische Ursachen haben : Mucoviscidose 3 mal , 1 Frühgeburt mit Antikörpermangelsyndrom und Nierenstauung , 1 Kind einer diabetischen Mutter und Sepsis 3 mal (erhöhte Glykogenwerte der Nieren im Zusammenhang mit Sepsis werden im Kapitel 5.2.4. erörtert) .

Die Auswertungen dieser Arbeit zeigen auf , daß beim gesunden Neugeborenen spätestens zwei Wochen nach der Geburt die Nieren glykogenfrei sind . Dieses Ergebnis fügt sich somit gut in die neueren Erkenntnisse über die gesunden , ausgereiften Nieren ein (MAHNKE) .

Der Nerv weist mit 1,18 den geringsten mittleren Glykogengehalt auf . Man kann ihn also als glykogenarme Struktur bezeichnen (BEST) . Ein Zusammenhang mit pathologischen Erscheinungen und dem Auftreten von Glykogen im Nervengewebe kann in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden .

Zusammenfassend läßt sich sagen , daß für die histologische Untersuchung von Glykogen die Gewebe von Skelettmuskel , Herz und Leber auf Grund der hohen Glykogenspeicherung sich am besten eignen . Das Pankreas und die

Nieren sind wegen der geringen Anzahl von positiven Befunden (39 % und 23 %) und wegen der erschwerten Auswertung für die Routineuntersuchung nur beschränkt zu verwenden . Am Nieren- und Nervengewebe ist überdies mit einem starken postnatalen Glykogenschwund zu rechnen . Das Nervengewebe ist auf Grund des geringen Glykogengehaltes für die Untersuchungen praktisch unbrauchbar .

5.1.2. Glykogengehalt in Abhängigkeit vom Fixierungstermin nach dem Tode

Die Herstellung aller Präparate findet unter den gleichen Arbeitsbedingungen statt . Verschieden sind jedoch die Zeitintervalle zwischen Eintritt des Todes und dem Termin der Sektion bzw. Gewebefixierung . Da mit einem postmortalen Glykogenabbau zu rechnen ist (GRAUMANN) , läßt sich eine mehr oder weniger große Streubreite der Ergebnisse vermuten .

Zunächst soll aufgezeigt werden , in welchem Maße die Glykogenkonzentration abnehmen und nach welchem Zeitraum sich noch zuverlässige Aussagen treffen lassen . Zu diesem Zweck werden die jeweiligen Organbefunde mit gleichem Sektionstermin nach dem Todeseintritt zusammengefaßt und miteinander verglichen (Tabelle 5) .

Der aus Tabelle 5 hervorgehende durchschnittliche Glykogengehalt , welcher den allgemeinen Glykogenabbau im Organismus widerspiegelt , ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt . Er läßt sich für alle Organe erfassen , indem man sämtliche Präparate , die man nach einem bestimmten Zeitintervall nach dem Tode fixiert hat , arithmetisch mittelt und gegenüberstellt . Die Kurve beginnt in der Skizze zum Zeitpunkt acht Stunden nach dem Tod . Der Glykogengehalt der Gewebeproben weist hier das höchste Mittel der Meßwerte von 1,9 auf ; es dient im Folgenden als Bezugspunkt ($1,9 = 100\%$) .

Deutlich geht aus Abbildung 5 hervor , daß der Glykogengehalt mit steigendem Zeitintervall zwischen Todeseintritt und Gewebefixation stetig abnimmt . Hierbei schwanken die Werte um einen Mittelwert . In 10 Stunden nimmt der Glykogengehalt durchschnittlich um 11 % ab .

Bei diesem Glykogenverlust ist zu beachten , daß er nur

Tabelle 5 :

Der postmortale Glykogenabbau . Angegeben ist das Mittel der verschiedenen Organbefunde , die zu einer bestimmten Zeit nach dem Tod (T - Fix) fixiert wurden . Die Größe (Gly. G) gibt den durchschnittlichen Glykogengehalt sämtlicher untersuchten Organe zu einer bestimmten Fixationszeit an .

T-Fix	0-8	-10	-12	-14	-16	-18	-20	-22	-24	-26	-28	-50	-53	-56	-48
Gly. G	1,9	1,9	1,0	1,4	1,7	1,5	1,0	1,0	1,2	1,4	1,1	1,3	1,5	1,1	0,8
Myocard	1,4	1,5	2	1	1,5	0,5	1,5	1,6	1,5	1,5	1,3	1	1,5	1,5	0,5
Skelettm.	2	3	2	1,5	1	2,5	2,5	1,3	1,5	1,7	2	3	2	2	1
Nerv	0,8	1	0,5	0,3	0,5	/	/	/	0,5	0,7	0,3	0,5	0,5	0,3	0,3
Pankreas	1,4	1	0,5	1,7	2	2	1	0,6	1	1	1	1	1,3	1,3	0,0
Leber	2,4	1,5	1,5	1,3	2	1	2	2,3	1	1,2	0,6	0,5	1	1	1
Niere	1,2	1,5	1,5	1,3	1,5	0,5	0,5	1,3	0,5	0,7	0,3	0,5	0,6	0,3	0,3

Durchschnittlicher Glykogengehalt



Abbildung 5:

Durchschnittlicher postmortaler Glykogenabbau: Gebildet wird das Mittel aller Organe mit gleicher postmortaler Fixationszeit und in Abhängigkeit zur Zeit nach dem Tode (in Stunden) aufgetragen. (—) gemittelte Kurve.

die sechs untersuchten Gewebe umfaßt und nur für Kinder bis zu einem Alter von 18 Monaten gilt. Im allgemeinen wird das Glykogen im adulten Gewebe rascher abgebaut als im kindlichen Gewebe (GRAUMANN). So ist beim Erwachsenen im Skelettmuskel innerhalb von 48 Stunden ein Glykogenverlust von 90% zu verzeichnen (OTTOLENGHI), während im kindlichen Muskel (im Alter bis zu 18 Monaten) nur die Abnahme von etwa 10 % erfaßt wird. Diese Tatsache wird mit einer größeren Resistenz des kindlichen Glykogens erklärt (GRAUMANN). Sicher bedingen hier auch die raschere Auskühlung des verstorbenen Kindes sowie ein geringerer Phosphatasegehalt des Blutes (GEIGY) den langsameren Glykogenabbau (MOWRY).

Skelettmuskel und Myocard zeigen eine starke Konzentra-

tionsschwankung innerhalb des untersuchten zeitlichen Bereiches . Sie lassen eine relativ geringe Glykogen - vermindernung von 10 % in einem Zeitraum von 30 Stunden erkennen . Für die praktischen Untersuchungen bedeutet dies , daß die Glykogenvorräte von Herz- und Skelett - muskel in den ersten Stunden nach dem Tode quantitativ wenig verändert vorgefunden werden .

Einen deutlicheren Konzentrationsabfall verzeichnen die Kurven von Pankreas und Nervengewebe . Allerdings ist beim Nervengewebe wegen des geringen Glykogengehaltes (FISCHER J.) eine genaue Aussage über die Konzentra - tionsänderung nicht sicher möglich . Zudem schränkt der unregelmäßige Verlauf beider Kurven eine Wertung ein . Das Glykogen schwindet im Nervengewebe und im Pankreas in 30 Stunden um 10 bis 30 Prozent .

Einen Starken Glykogenverlust weisen die Kurvenver - läufe von Leber und Nieren auf . Die Untersuchungen stimmen mit den theoretischen Überlegungen überein , die auf Grund erhöhter Enzymaktivitäten in Leber und Nieren einen rascheren Glykogenabbau erwarten lassen (MEIXNER). 30 Stunden nach dem Tode sind bei der Le - ber bereits 35 % und bei den Nieren sogar 70 % des Gly - kogens abgebaut . Dies bedeutet in der Praxis , daß bei der histologischen Leber- und Nierendiagnostik auf Glykogen besonders die Zeitdifferenz zwischen Eintritt des Todes und Termin der Obduktion und Fixation berück - sichtigt werden muß .

5.2. Glykogengehalt im Zusammenhang mit physiologischen und pathologischen organischen Veränderungen

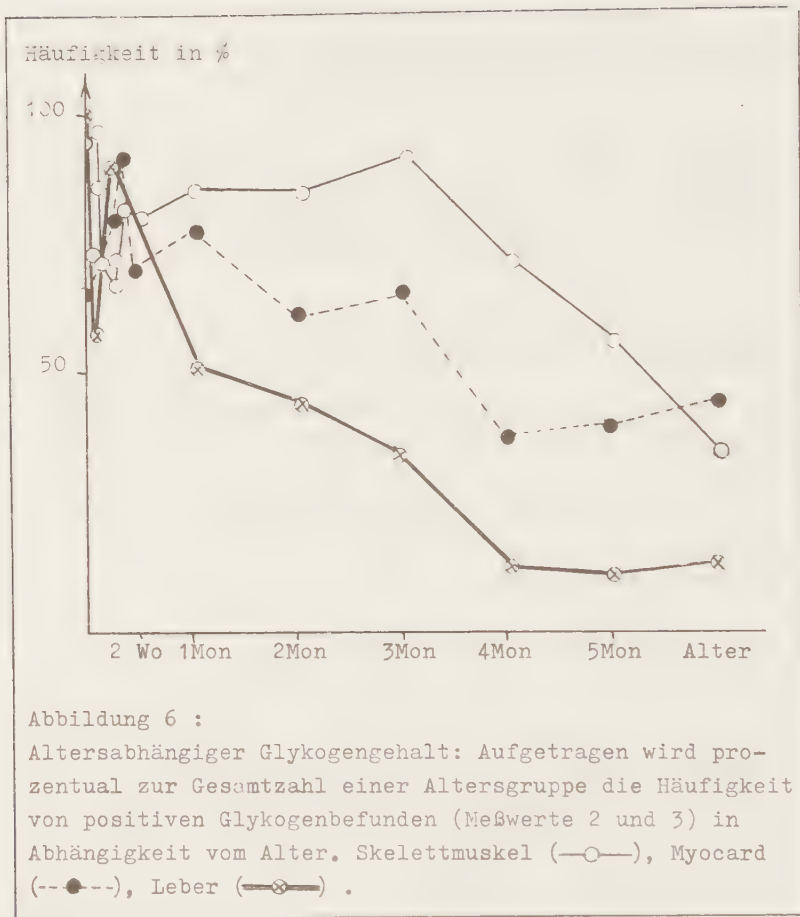
Dieser Abschnitt befaßt sich mit entwicklungsbedingten und konstitutionellen Faktoren , die sich auf den Glykogengehalt der verschiedenen Organe auswirken , sowie mit der Glykogenverteilung im Zusammenhang mit Grund- und Todesleiden .

5.2.1. Glykogengehalt im Zusammenhang mit dem Alter

Bei den Untersuchungen des altersabhängigen Glykogengehaltes werden nur die Fälle aufgeführt , die annähernd zum gleichen Zeitpunkt nach dem Tode fixiert wurden . Die Menge der Fälle mit diagnostizierbarem Glykogenvorkommen (Meßwerte 2 und 3) wird prozentual zur Fallzahl einer Altersgruppe angegeben .

In Abbildung 6 weisen die Kurven von Myocard , Leber und Skelettmuskel in den ersten Lebensmonaten eine hohe Zahl von diagnostizierbaren Glykogenbefunden auf . Ihre Häufigkeit beim Myocard und bei der Skelettmuskulatur schwankt um einen festen Wert : Er beträgt beim Herz um 70 % und beim Skelettmuskel um 80 % . Erst nach dem dritten Lebensmonat ist eine Abnahme der positiven Glykogenbefunde zu verzeichnen . Dagegen sinken die diagnostizierbaren Glykogenbefunde an der Leber bereits im ersten Lebensmonat ab .

Die meisten menschlichen Organe weisen zum Zeitpunkt der Geburt einen weit größeren Glykogengehalt auf als in der späteren Entwicklung (GIERKE , LUBARCH , SUNDBERG) . Zum Teil besitzen sie in der Embryonalzeit die höchste Konzentration (BARFURTH) . Diese Tatsache wird von vielen Autoren als eine Glykogenakkumulation erklärt , die sich vor einem proliferierenden Prozeß aufstaut (SEO) , und dann bei den Differenzierungsvorgängen der fetalen Organe wiederum verschwindet (JAMOWSKI , BERBLIN-



GER). Für diese Autoren stellt sich das embryonale Glykogen als eine potentielle Triebfeder für die Entwicklung und Differenzierung der Organe dar.

Sicher muß das praenatale Leberglykogen auch unter dem Gesichtspunkt der Bereitstellung von Energie und Reservematerial gesehen werden (JORDAN). Der Geburtsstreß und die Umstellung des Stoffwechsels führt zu einem meßbaren Glykogenverlust. Die Speicherfunktion der Leber

tritt nach der Geburt langsam in den Hintergrund ; die biochemischen Stoffwechselwege beanspruchen die Leber in einem zunehmenden Maße . Es kann angenommen werden , daß der Glykogengehalt der Leber im Säuglingsalter ein Maß für die Umwandlung der Leber von einem Speicherorgan in ein hochaktives Stoffwechselorgan ist .

Besonders frühzeitig während der Embryonalentwicklung ist in der Rückenmuskulatur Glykogen nachweisbar (GOLD-MANN) . Mit der Differenzierung findet gleichzeitig eine Zunahme von Glykogen im Muskelgewebe statt (SUNDBERG) , die ihren Höchststand zum Zeitpunkt der Geburt erreicht . Mit stärkerem Einsetzen der Muskelarbeit ist der Polysaccharidgehalt wieder rückläufig (SUNDBERG , BENDRE) . Nach vorliegenden Untersuchungen tritt nach dem 3. Lebensmonat ein deutlicher Glykogenabfall ein . In dieser Zeit ist eine muskuläre Aktivitätssteigerung auf Grund der Ausreifung des zentralen Nervensystems zu verzeichnen (HARNACH) . Dieser Umstand hat einen vermehrten Energieverbrauch zur Folge , wodurch die Glykogenbestände verstärkt angegriffen werden dürften .

Zusammenfassend ist über die altersabhängige Glykogenverteilung zu sagen , daß die Kinder allgemein mit hohen Glykogenkonzentrationen in Skelettmuskel , Herz und Leber geboren werden . Während das Leberglykogen unmittelbar nach der Geburt langsam auf niedrigere Werte abfällt , tritt dieser Abbau beim Herz- und Skelettmuskel erst nach einer Zeit von 3 Monaten ein .

5.2.2. Glykogen im Zusammenhang mit dem Säuglingsgewicht

Bis zu drei Monate alte Kinder werden für diese Betrachtungen ausgewählt und in neun verschiedene Gewichtsklassen mit jeweils 500 Gramm Unterschied eingeteilt . In Tabelle 6 wird die Häufigkeit der diagnostizierbaren Glykogenbefunde (Meßwerte 2 und 3) von Herz , Leber

Gewicht in Gramm	Fall - zahl	Myocard		Skelettm .		Leber	
		MW 2	MW 3	MW 2	MW 3	MW 2	MW 3
- 1500	6	2	2	3	3	3	1
- 2000	9	5	-	5	2	6	-
- 2500	3	1	1	1	2	1	1
- 3000	12	6	3	4	7	1	4
- 3500	8	2	4	2	6	1	3
- 4000	7	5	1	1	2	1	3
- 4500	9	7	1	6	1	4	3
- 5000	1	-	-	1	-	-	-
- 5500	6	5	-	3	-	3	1

Tabelle 6 :

Glykogenverteilung in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht : Die untersuchten Fälle werden nach Gewichtsklassen eingeteilt und die Anzahl der Meßwerte 2 (MW 2) und 3 (MW 3) von Myocard , Skelettmuskulatur und Leber gegenübergestellt .

und Skelettmuskulatur im Zusammenhang mit dem Säuglingsgewicht dargestellt .

Beim Herzmuskel nimmt die Häufigkeit der positiven Glykogenbefunde mit dem Geburtsgewicht der Neugeborenen zu . Wie weit diese Feststellung physiologischen oder pathologischen Charakter besitzt , ist auf Grund der Untersuchungen nicht zu beantworten . Die Steigerung der positiven Glykogenbefunde könnte mit alimentären Faktoren in utero , aber auch mit einer diabetischen Stoffwechsellaage der Mütter , die klinisch nicht erfaßt wurde , in Verbindung stehen .

Weiterhin geht aus Tabelle 6 hervor , daß die Meßwerte 3 bei einem Geburtsgewicht zwischen 2500 und 4000 Gramm relativ häufig auftreten . Die Zahl der Fälle mit überdurchschnittlich hohem Glykogenvorkommen

im Skelettmuskel und in der Leber liegt in diesem Gewichtsbereich bis zum Vierfachen über der Anzahl der normalen Glykogenbefunde. Auch der Herzmuskel weist bei einem Körpergewicht zwischen 2500 und 3500 Gramm eine stark erhöhte Fallzahl mit überdurchschnittlich hohem Glykogengehalt auf.

Die hohe Glykogenkonzentration der untersuchten Organe bei Neugeborenen eines bestimmten Gewichtsbereiches lassen sowohl die Deutung zu, daß diese Kinder in utero mit dem größten Glykogenspeicher ausgestattet werden, als auch die Deutung, daß sie in der postnatalen Phase in geringerem Maße den Energieträger Glykogen aufzehren. Mehr spricht für die zweite Auffassung, daß die Kinder dieser Gewichtsklassen auf Grund der besseren Anpassung an die Umwelt auf das Glykogen weniger angewiesen sind (EWERBECK) .

Der Gewichtsbereich von 2500 - 4000 Gramm stimmt auch mit dem in der Pädiatrie empirisch ermittelten optimalen Geburtsgewicht überein (HARNACK , WISKOTT) . Die untere Abgrenzung von 2500 Gramm ist auf praktischen Gründen gerechtfertigt, da die Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht in besonderem Maße pflegebedürftig sind. Da diese untergewichtigen Kinder einem erhöhten Stress unterliegen, dürfte sich hieraus die Glykogenverminderung erklären.

5.2.3. Glykogengehalt bei Glykogenosen

Die meist rezessiv erblichen Enzymdefekte, welche Störungen im Glykogenstoffwechsel verursachen, bewirken einen Glykogenmangel (LEWIS) oder eine Steigerung von normalem (v. GIERKE , POMPE , Mc. ARDLE , HERS) oder abnormem (FORBES/CORI , ANDERSON) Glykogen. Beim Typ III (FORBES/ CORI) tritt dabei wegen des Fehlens der Amylo-1,6-Glukosidase (debranching enzyme) eine durch kurze äußere Ketten gekennzeichnete Glykogenstruktur auf.

Typ Form	Betroffene Organe	Glykogen - struktur	Enzymmangel
I v. GIERKE	Leber Nieren	normal	Glukose -6- Phosphatase
II POMPE	Myocard Skelettm.	normal	α -1,4 - Glu - cosidase
III CORI / FORBES	Leber Muskel	abnorm	Amylo - 1,6 - Glucosidase
IV ANDERSEN	Leber RES	abnorm	Amylo - 1,4 $\rightarrow$ 1,6 - Transglucosidase
V Mc. ARDLE	Skelett - muskel	normal	Muskelphos - phorylase
VI HERS	Leber	normal	Leberphos - phorylase
VII LEWIS	generali - siert	fehlt	Glykogen - synthetase

Tabelle 7 :
Formen der Glykogenstoffwechselkrankheiten

Durch lange , wenig verzweigte innere und äußere Mole -
külketten , bedingt durch den Mangel des Verzweigungs -
enzym Amylo - 1,4 $\rightarrow$ 1,6 - Transglucosidase (branching
enzyme) , zeichnet sich der Typ IV (ANDERSEN) aus .
Die Tabelle 7 stellt die wichtigsten Eigenschaften der
genannten Krankheiten dar (KELLER / WISKOTT , BUDDECKE) .

Die Typen II , IV und VII führen bereits im frühen Kin -
desalter zum Tod . Auch die Typen I und III haben eine
schlechte Prognose . Bei einigen Erkrankungen (Typ I ,
III , VI und VII) können sich neben der Glykogenver -

armung im Blut zusätzlich Hyperlipämien und Ketosen ausbilden .

Bei den hier untersuchten Fällen handelt es sich um je einen Typ GIERKE und POMPE , sowie um drei nicht näher spezifizierte Glykogenosen . In Tabelle 8 werden die prozentualen Abweichungen der Glykogenwerte dieser drei Fälle von den Standardwerten dargestellt .

Fall	Myocard	Skelettm.	Pankreas	Leber	Nieren
271 / 71	+ 100%	+ 50 %	+ 42 %	- 50%	+25 %
399 / 71	+ 10%	+ 50 %	- 33 %	+ 25%	-
160 / 71	-	-	- 42 %	+100%	-87 %

Tabelle 8 :
Prozentuale Abweichung der Glykogenwerte von den Standardwerten bei drei Kindern mit Glykogenosen

Fall 271 / 71 : Neben der Glykogenose wurde eine Hepatomegalie mit Lymphangiektasie festgestellt . Diese Lebererkrankung könnte auf Grund des verminderten Stoffwechsels in der Leber die Ursache für das geringe Glykogenvorkommen in der Leber sein . Bei allen anderen untersuchten Organe , besonders in Myocard und Skelettmuskel , sind die Glykogenwerte deutlich erhöht . Man kann auf Grund dieses Bildes auf eine generalisierte Glykogenose vom Typ II (POMPE) schließen .

Fall 399 / 71 : Die Glykogenwerte sind in Leber , Myocard und Skelettmuskel erhöht . Hiermit kommen als Glykogenosen zwei Möglichkeiten , Typ II und Typ III , in Betracht . Typ II , die generalisierte Erkrankung , ist jedoch unwahrscheinlich , da Herz , Nieren und Pankreas nur eine geringe oder gar keine Glykogenerhöhung aufweisen . Somit dürfte es sich hier um ein hepato - muskuläres Glykom (CORI / FORBES) handeln .

Fall 160 / 71 :Neben einer sehr hohen Glykogenspeicherung in der Leber weist dieses Kind eine Kleinhirndysplasie und eine lumbale Meningozele mit Hydrozephalus auf . Es verstarb an den Folgen einer Massenblutung .

Die Leber zeigt dabei das Bild einer beginnenden Zirrhose , so daß eine hepatische Glykogenose (HERS) ausscheiden dürfte . Sicher handelt es sich um die leberzirrhotische retikulo - endotheliale Amylopectinose (ANDERSEN) : Die Leiche wies multiple Massenblutungen auf , so daß der Verdacht auf eine Synthesestörung der Gerinnungsfaktoren in der Leber naheliegt . Die Ursache dürfte in der Glykogenose , Typ ANDERSEN , zu suchen sein , da mit ihr eine Destruktion des Leberparenchyms einhergeht .

Neben Belastungstest des Kohlehydratstoffwechsels und Blutbild geben die histologischen Untersuchungen wichtige Hinweise für die Diagnose von Glykogenosen . Postmortal sind mikroskopische Untersuchungen auf Glykogen an Herz - und Skelettmuskel , Leber und Nieren die wichtigsten Methoden , um Rückschlüsse auf Glykogenstoffwechselerkrankungen zu ziehen .

5.2.4. Glykogengehalt bei Infektionen

Bei dieser Fragestellung werden untersucht :

- I. Infektiöse Entzündungen umschriebener Regionen
 wie Bronchitis , Bronchopneumonie , Pneumonie oder
 Peribronchitis ;
- II. Allgemeine Sepsis .

Zur Erfassung von Entzündungen größerer Bereiche wird ein Kollektiv von 27 Kindern mit den unter Punkt I. genannten Krankheiten ausgesucht . Die Meßwerte der ein -

zelnen Organe werden zusammengefaßt , gemittelt und mit den Standardwerten verglichen . Die Gewebe weichen in ihrem Glykogengehalt teilweise erheblich von den Standardwerten ab :

Herzmuskel	- 16 %
Leber	- 14 %
Pankreas	- 13 %
Skelettmuskulatur	- 2 %
Nieren im Normbereich	.

Bei Entzündungen wird auf Grund von Hyperthermie , erhöhter Stoffwechsellage und verstärkter Herzaktionen vermehrt Energie verbraucht (REIFFERSCHIED). Es kommt im Organismus zur Glykogenverminderung (ARNDT , GENDRE). Auch in den durchgeführten Untersuchungen zeichnet sich bei Infektionen eine Glykogenverminderung , besonders in Myocard , Leber und Pankreas ab .

Der relativ geringe Glykogenverlust im Skelettmuskel (- 2 % Glykogenabnahme) dürfte mit einer verminderten Motilität des Körpers im Zusammenhang stehen . Anders verhält es sich an den Nieren , bei denen es neben der allgemeinen Glykogenolyse zur zusätzlichen Glykogenneubildung kommen kann : Auf Grund von Permeabilitätsstörungen im Glomerulum , die infolge einer Toxinausschüttung bei Entzündungen entstehen können , tritt Glukose in den Primärharn ein . Das Saccharid wird hauptsächlich im Hauptstück rückresorbiert und zu Glukose resynthetisiert (RANDERATH). Bei den durchgeführten Untersuchungen scheinen sich in der Niere Glykogensynthese und Glykogenolyse die Waage zu halten .

Die Tatsache der Glykogenverminderung im Zusammenhang mit Infektionen wird durch fünf Fälle mit septischem Endotoxinschock als Todesursache erhärtet : Bei allen Präparaten ist in Herz und Pankreas Glykogen unauffindbar ; bei Leber , Skelettmuskel und Nieren ist jeweils in zwei Fällen Glykogen zu diagnostizieren . Allgemein

ergibt sich gegenüber den Standardwerten ein Glykogen - abfall von - 35 % .

Zusammenfassend läßt sich sagen , daß bei Infektionen und vor allem bei Sepsis die Glykogenspiegel von Skelett - muskel , Leber , Pankreas und Herzmuskel gesenkt sind . Diese Erscheinung läßt sich mit der erhöhten Stoffwechsellaage bei Infektionen erklären , bei der im vermehrten Maße Glukose und damit auch Glykogen ver - brannt wird . In den Nieren , aus denen das Glykogen postnatal innerhalb weniger Tage schwindet , kann da - gegen das Glykogen erhöht sein .

5.2.5. Glykogengehalt im Zusammenhang mit zentralen Todes - ursachen

Folgende Krankheiten werden zum Komplex der zentralen Todesursachen zusammengefaßt : Zentrale Atemmuskelläh - mung und Regulationsstörung , Hirntraumen und intra - cranielle Massenblutungen . Die zwölf untersuchten Kin - der verstarben aus einem gesundheitlich guten Zustand heraus an einem plötzlichen zentralen Hirntod mit Ver - sagen von Herz , Kreislauf und Atmung , ohne eine län - gere Agonie durchgemacht zu haben .

Bei der Gegenüberstellung der Befunde mit den Stan - dardwerten ergibt sich bei den zwölf Kindern ein weit - gehend einheitliches Bild : Der Glykogengehalt aller untersuchten Organe ist zwischen 2,5 und 51 Prozent erhöht . Im Einzelnen treten folgende Abweichungen ge - genüber den Standardwerten auf :

Myocard	+ 51 %
Nieren	+ 23 %
Skelettmuskulatur	+ 24 %
Leber	+ 2,5 %

Auf Grund des kurzen Zeitraumes zwischen Krankheitsbe -

beginn und Todeseintritt werden die energiereichen Glykogendepots kaum angegriffen . Deshalb sind auch die Befunde von Herz , Skelettmuskulatur und Leber sowie Nieren bei Kindern mit einem plötzlichen Tod um 25 % relativ glykogenreicher als die Befunde bei einem Leiden mit einem langen , energiezehrenden Siechtum .

Dieser Punkt zeigt zugleich die Problematik der Definition von Vergleichswerten in dieser Arbeit auf : Organisch weitgehend gesunde Kinder weichen in ihren Befunden bis zu + 51 % erheblich von den Standardwerten dieser Arbeit ab .

Optimale Vergleichswerte könnten aufgestellt werden , wenn man Probegewebe gesunden Individuen entnehmen und sogleich fixieren würde . Aus praktischen Gründen ist man jedoch darauf angewiesen , als Vergleichswerte das Mittel aus allen untersuchten pathologischen Fällen aufzustellen . Da diese Kinder zum Teil mit entgleisten Stoffwechsel- und Körperfunktionen verstarben , sind von daher nur sehr bedingt allgemeingültige Richtlinien für ein anderes Leichengut zu bestimmen . Dennoch haben die Vergleichswerte , die Standardwerte , für diese Arbeit verbindlichen Charakter , da sie die relativen Unterschiede der positiven und negativen Abweichungen exakt widerspiegeln .

5.2.6. Glykogengehalt bei Herz- und Kreislaufversagen als Todesursache

Die Übergänge zwischen Herz- und Kreislaufversagen und pulmonaler Insuffizienz sind fließend . Unter den 36 untersuchten Kindern befinden sich daher nur klinisch und pathologisch einwandfrei gesicherte Fälle mit Herz- und Kreislaufversagen als Todesursache . Verglichen werden wiederum die gemittelten Glykogenbefunde der einzelnen Organe mit den Standardwerten .

Bei der Gegenüberstellung mit dem Standardwert läßt sich sehr Zusammenbruch der Herz- und Kreislauffunktion eine Glykogenverarmung am Myocard von - 51 % nachweisen . Betrachtet man jetzt nur die letzten Fälle , bei denen eine Herzsuffizienz die alleinige Todesursache war , so stellt man neben der Steigerung des Glykogens am Skelettmuskel (+ 25 %) und der Leber (+ 9 %) eine starke Glykogensenkung am Myocard (- 51 %) fest . Es scheint hier das stark beanspruchte Gewebe des Herzens zu Gunsten von nicht betroffenen , geschonten Organen (Muskulatur , Leber) an Glykogen zu verarmen (GYÖRY) .

Darüber hinaus weisen auch die Nieren einen starken Abfall der Glykogenkonzentration auf . Er beträgt beim Herz- und Kreislaufversagen - 30 % . Für diesen Glykogenverlust ist sicher auch die verminderte Blutzirkulation infolge einer Herzdekompensation verantwortlich . Der damit einhergehende Sauerstoffmangel verursacht vor allem im Myocard aber auch in den Nieren eine starke Glykogenspaltung (BUZARD , GEIPEL , MURRAY) . Bemerkenswerterweise wird das Glykogen des Skelettmuskels überhaupt nicht und das der Leber nur im geringen Maße durch diese Anoxie beeinflusst (ARNDT) .

Zusammenfassend ist zu sagen , daß beim Herz- und Kreislaufversagen als Todesursache auf Grund einer erhöhten Arbeitsleistung und anschließender Erschöpfung sowie einer hypoxämischen Stoffwechsellage in Herz und Nieren eine allgemeine Glykogenverarmung auftritt . Die Skelettmuskulatur und die Leber sind davon nicht betroffen .

5.3. Hinweis für die Auswertung von Glykogenbefunden

Im Vorausgegangenen wurde dargestellt , daß die objektiv gewonnen Glykogenbefunde der verschiedenen Organe abhängig sind von vielen physiologischen und pathologischen Faktoren .

Darüber hinaus stellt sich die Frage , welche Bedeutung der exogenen Zufuhr von Kohlenhydraten , Eiweiß und Fetten sowie andere Substanzen für die Glykogenkonzentration der einzelnen Organe zukommt . Aus den klinischen Angaben über Medikation und Ernährung der untersuchten Fälle lassen sich jedoch keine Aussagen über einen Zusammenhang mit dem Glykogengehalt in den Organen treffen .

Wie in Kapitel 5.2.1. dargestellt , ist der Glykogengehalt der untersuchten Organe zum Zeitpunkt der Geburt am höchsten . Dieser Sachverhalt wird auch durch die Tatsache belegt , daß die meisten Befunde mit außergewöhnlich hohem Glykogenvorkommen bei Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt erhoben werden .

Am ersten Lebenstag werden bereits 50 % aller stark glykogenhaltigen Präparate (mit Meßwert 3) erfaßt , in den ersten zwei Lebenswochen insgesamt 75 % . Als Todesursachen , welche derartige hohe Glykogenwerte mit sich bringen , stehen die Unreife der Kinder so wie plötzlicher Herz- und Atemstillstand im Vordergrund . Die restlichen 25 % der glykogenreichen Präparate verteilen sich auf Kinder mit einem Lebensalter von 2 Wochen bis 1 Jahr . Hier sind als Todesursachen Operationszwischenfälle , plötzlicher Hirntod , Herz- und Atemstillstand , Mukoviscidosen und Glykogenosen zu nennen .

Im Folgenden werden die Glykogenbefunde in Abhängigkeit vom Alter zusammengestellt, um somit dem Untersuchenden ein Schema in die Hand zu geben, mit dem er Abweichungen vom Normalwert bestimmen kann. Hierbei stehen die stärker glykogenhaltigen Gewebe von Myocard, Skelettmuskulatur, Leber und Nieren zur Diskussion. Es wird unterschieden zwischen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt und nach einer Woche, sowie Säuglingen bis zu einem Monat und Kleinkindern mit einem Jahr. Krankheitsursachen, welche die Werte bei der systematischen Zusammenstellung stark beeinflussen können, wie Glykogenosen, Sepsis und Herz- und Kreislaufversagen als Todesursache, werden unberücksichtigt gelassen. Die durchschnittliche Zeit zwischen Eintritt des Todes und der Gewebefixierung liegt bei 25 Stunden.

Alter in Wochen	Myocard	Skelettm.	Leber	Nieren
0	2	2 - 3	2 - 3	1 - 2
1	1 - 2	2	2	1
4	1 - 2	2	1 - 2	0 - 1
52	1	1 - 2	1 - 2	0

Tabelle 9 :

Darstellung der Normalbefunde von Glykogen in Myocard, Skelettmuskulatur, Leber und Nieren bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt und nach einer Woche, bei Säuglingen mit einem Monat und Kleinkindern mit einem Jahr. Die durchschnittliche Zeit zwischen Eintritt des Todes und der Gewebefixierung liegt bei 25 Stunden.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, das günstigste Verfahren für die routinemäßige Darstellung von Glykogen in histologischen Präparaten unter Berücksichtigung von physiologischen und pathologischen Faktoren am Untersuchungsmaterial aufzuzeigen. Hierzu wurden an 70 Kinderleichen Proben von Myocard, Skelettmuskel, Nervengewebe, Pankreas, Leber und Nieren entnommen.

Als Fixans hat der absolute Alkohol die besten Ergebnisse geliefert. Zudem erweist er sich für die histologischen Routineuntersuchungen als besonders günstig, da die Alkoholfixierung kosten- und zeitsparend sowie einfach zu handhaben ist.

Bei der Färbung hat sich die alkoholische Tri-PAS-Färbung nach PEARSE trotz des größeren Aufwandes auf Grund der weitaus größeren Leistungsfähigkeit gegenüber der Färbung nach B.E.T. besser bewährt. Mit dem Verfahren nach PEARSE gelingt es, wesentlich mehr Glykogen ausfindig zu machen als mit der Methode nach BEST.

Als Untersuchungsmaterial bei Kindern eignen sich wegen des höheren Glykogengehaltes am besten das Gewebe von Skelettmuskeln, Leber und Herz. An Leber und Herz sind über 50%, beim Skelettmuskel sogar in 75% aller Fälle positive Glykogenbefunde zu erheben. Die Nieren und das Pankreas mit positiven Glykogenbefunden zwischen 20 bis 40% lassen sich nur beschränkt für eine Auswertung verwenden. Das Nervengewebe ist wegen seines geringen Glykogengehaltes für histologische Routineuntersuchungen praktisch ungeeignet.

Postmortal ist bei Leber und Nieren mit einem starken Glykogenabbau von 35% bzw. 70% innerhalb von 30 Stunden zu rechnen, während Myocard und Skelettmuskel relativ stabil sind.

Zusätzlich sind für die Beurteilung von glykogenhaltigen Präparaten physiologische und pathologische Faktoren zu beachten:

Allgemein werden die Kinder mit hohen Glykogenkonzentrationen im Skelettmuskel, Herz und Leber geboren. Während des Leberglykogen unmittelbar nach der Geburt langsam abfällt, tritt dieser Abbau am Herz- und Skelettmuskel erst nach einer Latenzzeit von 3 Monaten ein. Das Glykogen der gesunden Nieren verschwindet bereits in den ersten Lebensstadien.

Mit steigendem Geburtsgewicht von Neugeborenen nimmt die Zahl der positiven Glykogenbefunde am Myocard zu. Bei Neugeborenen zwischen 2500 und 4000 Gramm, was dem normalen Geburtsgewicht entspricht, ist der Skelettmuskel und die Leber im Vergleich zu unter- oder übergewichtigen Kindern überdurchschnittlich stark mit Glykogen angereichert.

Weiterhin beeinflussen pathologische Erscheinungen den Glykogengehalt der Organe:

Auf das nachhaltigste verändern die Glykogenosen den Glykogengehalt der Organe, vor allem in Herz und Skelettmuskel, Leber und Nieren.

Bei Infektionen und besonders bei Sepsis tritt eine erhebliche Glykogenverminderung an Skelettmuskel, Myocard, Leber und Pankreas auf. An den Nieren können dabei die Glykogenwerte leicht erhöht sein.

Bei zentralen Todesursachen mit plötzlichem Todeseintritt kommt der Glykogengehalt der untersuchten Organe den tatsächlichen Glykogenwerten des lebenden Gewebes am nächsten.

Dagegen weisen Herz und Nieren bei Herz- und Kreislaufversagen als Todesursache einen hohen Glykogenverlust auf.

Literaturverzeichnis

- ALTMANN, H.W. (1953): Morphologische Beiträge zur Kenntnis des Leberstoffwechsels und seiner Störungen. - Dtsch. med. J. 4,429.
- ARNDT, H.J. (1924): Vergleichende histologische Beiträge zur Kenntnis des Leberglykogens. - Virchows Arch. path. Anat. 21,253.
- ARNDT, H.J. (1926): Experimentell-morphologische Untersuchungen über den Glykogen- und Fettstoffwechsel in ihren gegenseitigen Beziehungen. - Verh. dtsch. path. Ges. 21,279.
- ARNDT, H.J. (1928): Vergleichend-morphologische und experimentelle Untersuchungen über den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel der Gewebe. - Beitr. path. Anat. 79,69.
- ASKANAZY, M., HUEBSCHMANN, P. (1907): Über Glykogenschwellung der Leberzellkerne, insbesondere bei Diabetes.- Zbl. allg. Path. 18,641.
- BANGLE, R. (1950): Histochemical studies of glycogenolysis in human hearts obtained postmortem with special reference to glycogen storage disease. - J. techn. Meth. 31,110.
- BARFURTH, D. (1885): Vergleichend-histochemische Untersuchungen über das Glykogen. - Arch. mikr. Anat. 25,269.
- BARTELMEZ, G.W. (1969): Handbuch der Histochemie, Bd.II,20.
- BAUER, H., WALLRAFF, J. (1915): Feulgen'sche Nuklearfärbung in ihrer Anwendung auf cytologische Untersuchungen. - Z. Zellforsch. 225.
- BAUD, Ch. (1953): Recherches sur la structure de la membrane nucléaire. - Acta anat. 17,113.

- BENSLEY, R.R., GERSH, I. (1935): Studies on cell structure by the freezing-drying method. - Anat. Rec. 57,205.
- BENSLEY, S.H. (1934): On the presence, properties and distribution on the intercellular ground substance of loose connective tissue. - Anat. Rec. 60,93
- BERBLINGER, W. (1927): Kritisches zur Hypophysenpathologie.- Frankf. Z. Path. 35,497.
- BERNARD, C. (1877): Diabète glycogénèse. - Cours au Collège de France.
- BEST, F. (1903): Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündungen und Eiterungen. - Beitr. path.Anat.33,585.
- BEST, F. (1906): Über Karminfärbung des Glykogens und der Kerne. - Z. wiss. Mikr. 23,319.
- BEST, F. (1907): Die Bedeutung pathologischen Glykogengehaltes. - Zbl. Path. 18,465.
- BEST, F. (1907): Glykogen in Leberkernen - Corpora amylacea im Nervensystem - Glykogen im Gehirn - diabetische Sehnervenerkrankung. - Verh.dtsch.path.Ges. 11,264.
- BLUME, H. (1934): Chemische Untersuchungen über den Glykogengehalt und Gesamtkohlehydratgehalt des menschlichen Herzens. - Beitr. path. Anat. 93,20.
- BUDDECKE (1971): Grundriß der Biochemie .- 2.Aufl., De Gruyter, Berlin, 157.
- BUZARD, J. (1956): Anaerobic loss of endogenous glycogen in rat heart slices. - Proc, Soc. exp. Biol. Med. 93,156.
- CARDAUNS (1968): Untersuchungen über Glykogengehalt in neuro-epithelialen Hirngeschwülsten. - Z. mikr. anat. Forsch. 78,256.
- CORNBLATH, T. (1966): Paediatric XIII, 905 .
- CORRIN , ATERMAN, K. (1968): The pattern of glycogen distribution in the liver . - Am.J. Anat. 122,57.

- EGER, W., KLÄRNER, C. (1948): Über Glykogenbildung und Glykogenablagerung in der menschlichen Leber. - Virchows Arch. path. Anat. 315,135.
- EGER, W., OTTENSMEIER, H. (1952): Die Glykogendarstellung und Glykogenablagerung in der Leber. - Virchows Arch. path. Anat. 322,175.
- EWERBECK, H. (1962): Der Säugling. Physiologie, Pathologie und Therapie im 1. Lebensjahr. - Springer Heidelberg.
- FISCHER, A. (1909): Zur Kritik der Fixierungsmethoden und der Granula. - An.An. Jena 74.
- FISCHER, J., BLINZINGER (1968): Vorkommen von Glykogen in geschwollenen Dendriten bei experimentellen Kobaltnekrosen des Rattengehirns. - Virchows Arch. path. Anat., Abt. B, 1, 201.
- FICHERA (1904): Über die Verteilung des Glykogens in verschiedenen Arten experimenteller Glukosurie. - Beitr. path. Anat. 36,273.
- GARANT, G. (1968): Glycogenmembrane in muscle cells. - J. Cell. Biol. 36,648.
- GEIGY, J. (1960): Wissenschaftliche Tabellen. - 6. Aufl. Basel, 317.
- GEIPEL, P. (1924): Über Glykogenbefund bei Diabetes. - Zbl. allg. Path. path. Anat. 35,182.
- GENDRE, H. (1938): Aspects et localisations du glycogène dans le tissu musculaire strié. - Bull. Histol. Techn. micr. 15,265.
- GERSH, H., CATCHPOLE, H.R. (1949): The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue unjury, disease and growth. - Amer. J. Anat. 85,457.
- GIERKE, E. (1907): Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. - Beitr. path. Anat. 37,502.
- GIERKE, E. (1907): Physiologische und pathologische Glykogenablagerung. - Erg. allg. Path. 11, 871.
- GIERKE, E. (1925): Der Glykogengehalt der Nierenepithelien. - Verh. dtzch. path. Ges. 20, 200.

- GIERKE, E. (1929): Hepato-Nephromegalia glykogenica.
Beitr. path. Anat. 82,397.
- GIERKE, E. (1937): Über Glykogenspeicherkrankheit. Beitr. path.
Anat. 99,369;
- GÖSSNER, W. (1969): Glykogen-Histochemie II, -
1. Aufl., Springer Heidelberg 199.
- GOLDMANN, E. (1912): Die äußere und innere Sekretion des
gesunden und kranken Organismus. - Beitr. klin. Chir., 78,1.
- GRAUMANN, W. (1952): Das Vorkommen der Perjodsäure-Leukofuchsein-
positiven Substanzen im embryonalen Organismus. - Anat. Anz.
99,19.
- GRAUMANN, W. (1953): Zur Standardisierung des Schiff'schen
Reagenz. - Z. wiss. Mikr. 61,225.
- GRAUMANN, W. (1960): Einfluß der Fixationstemperatur auf die
Konservierung. - Acta histochem. 9,247.
- GRAUMANN, W. CLAUSS, W. (1959): Untersuchungen zum cytochemischen
Glykogennachweis. - Z. Zellforsch. Abt. Histochem. 1,241.
- GRAUMANN, W., NEUMANN, K. (1964): Handbuch der Histochemie. -
Bd. II, Fischer Stuttgart.
- GYÖRY, B. (1939): Die Verteilung des Glykogens in dem Herz-
muskel während der Entwicklung. - Anat. Anz. 88,255.
- HÄGGQUIST, G. (1931): Gewebe und Systeme der Muskulatur. -
In: Möllendorff : Handbuch der mikroskopischen Anatomie des
Menschen, Bd. II/3 - Springer Berlin .
- HANKEN (1925): Über die Ursachen der metachromatischen Färbungen
bei gewissen basischen Farbstoffen. - Z. wiss. Mikr. 42,145.
- HARNACK, G.A. (1971): Kinderheilkunde. - 2.Aufl., Springer
Heidelberg 26.
- HUEBSCHMANN, P. (1907): Über Glykogenablagerungen in den Leber-
zellkernen, besonders bei Diabetes. - Verh. dtsch.path. Ges.
11, 35.
- JANOSKY, I.D., WENGER, B.S. (1956): A histochemical study of
glycogen distribution in the developing nervous system of
amblystoma. - J. comp. Neurol. 105,127.

- JORDAN, P. (1927): Über die Bedeutung des embryonalen Glykogens, insbesondere für das Wachstum. - Z. Zellforsch, 6,558.
- KARLSON, P. (1969): Lehrbuch der Biochemie. - 7.Aufl. Thieme Stuttgart 265.
- KETTLER, L.H. (1954): Parenchymeschädigung der Leber. - Erg. allg. Path. path. Anat. 37,1.
- KLESTADT, W. (1910): Beiträge zur Kenntnis des Kernglykogens.- Frankf. Z. Path. 4,444 .
- LEUCHTENBERGER, O., SCHRADER, F. (1952): Variation in the amount of desoxyribose nucleic acid (DNA) in cells of the same tissue and its correlation with secretory function. - Proc. nat. Acad. Sci. USA 38,99 -
- LISON, L. (1953): Histochemie et cytochimie animale. Principes et méthodes. - Gauthiers-Villars, Paris.
- LUBARSCH, O. (1895): Glykogendegeneration, - Erg. allg. Path. path. Anat. 1,166.
- LUBARSCH, O. (1906): Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen. - Virchows Arch. path. Anat. 183,188.
- LUBARSCH, O. (1925): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/I, Springer Berlin.
- LYEN, CARSTENS (1967): Light microscopic studies on the distribution of glycogen in human liver biopsies with special reference to the limiting plate. - Acta path. microbiol. scand. 71,502.
- MAHNKE, P., ROSE, H. (1972): Untersuchungen zum Glykogengehalt der kindlichen Niere. - Zbl. allg. Path. 116,237.
- MAHNKE, P., GANTENBEIN, B. (1966): Untersuchungen zum Glykogengehalt der kindlichen Leber. - Dtsch. Zschr. Verdauungskrkh. 26,87.
- MAHNKE, P. (1966): Zur Häufigkeit und Problematik des Kernglykogens in der kindlichen Leber. - Acta hepatosplenol. 12,321.
- MANCINI, R.E. (1948): Histochemical study of glycogen in tissues. - Anat. Rec. 101,149.
- McKAY, D.G., HERTIG, A.T., ADAMS, E.C., DANZIGER, S. (1953): Histochemical observations on the germ cells of human embryos. - Anat. Rec. 117,201.

- MEIXNER, K. (1906): Mikroskopischer Glykogennachweis. - Münchner med. Wschr. 53,2175.
- MEIXNER, K. (1911): Das Glykogen in der Leber bei verschiedenen Todesarten. - Beitr. gerichtl. Med. 1,230.
- MIYAUCHI, I. (1916): Untersuchungen über die Menge und Verteilung des Leberglykogens. - Frankf. Z. Path. 18 447.
- MOWRY, R.W., BANGLE, R. (1951): Histochemically demonstrable glycogen in human heart. With special reference to glycogen storage disease and diabetes mellitus. - Amer. J. Path. 27, 611.
- MURRAY, J.B. (1954): Oxygen uptake of atrioventricular conducting tissue in beef heart. - Amer. J. Physiol 177,463.
- NOLL, A. (1937): Über die Verteilung des Glycogens und der Lipoide in der quergestreiften Muskelfaser. - Virchows Arch. path Anat. 300, 589.
- OBREGIA (1890): Serienschritte mit Phototoxylin oder Celloidin. - Neurol. Zbl. 9,295.
- OTTOLENGHI, S. (1910): Über die Veränderung des Glykogengehaltes der Muskeln durch Fäulnis. - Atti, Soc. Med. Leg. (ref. Z. Medizinalbeamte 1910, Nr.11).
- PEARSE, R., WATSON, E. (1949): The mucopolisaccharides of human skin. - Canad. J. Research E 27,43.
- RANDERRATH, E. (1952): Zur Frage des intercapillären (diabetischen) Glomerulosklerose. - Virchows Arch. path. Anat. 323,483.
- REIFFERSCHIED, M. (1970): Lehrbuch der Chirurgie. - 1. Aufl., Thieme Stuttgart 41,
- ROMEIS, B. (1955): Untersuchungen über die Darstellungen des Leberglykogens nach Best und nach Bauer. - Z. mikr. Anat. Forsch. 65,165.
- ROMEIS, B. (1968): Mikroskopische Technik. - 16.Aufl. Oldenburg München .
- ROSSMANN, I. (1940): The deciduomal reaktion in the rhesus monkey. I. The epithelial proliferation. - Amer. J. Anat. 66,277.

- SCHETTLER G. (1970): Innere Medizin. - 2.Aufl., Bd. II
Thieme Stuttgart 222.
- SELYEI (1969): Über Vorkommen und Erscheinungsformen des
Kernglykogens. - Zbl. allg. Path. path. Anat. 112,
- SEO, S. (1953): Occurrence of periodic acid Schiff's reaction
in various tissues of the adult rat. - Kyushu Mem. med.
Sci. 5,169.
- STAWE, U. (1959): Die tubuläre Sekretion von Fremdstoffen.-
In Linneweh, F., Die physiologische Entwicklung des Kindes,
Springer Heidelberg.
- STETTEN, M., STETTEN, D. (1954): A study of the nature of
glykogen in the intact animal. - J. biol. Chem. 207,331.
- SUNDBERG, C. (1924): Das Glykogen in menschlichen Embryonen
von 15, 17 und 40 mm .- Z. Anat. Entwickl.gesch. 73,168.
- TOGARI, C. (1927): On the appearance of glycogen in the femal
reproductive glands of the rodents with special reference
to their histologies. - Folia anat. jap. 5,429 .
- WALLRAFF, J., BECKERT, H. (1939): Zur Frage der Spezifität
des mikroskopisch- chemischen Nachweises von Glykogen und
anderen Polysacchariden nach H. BAUER. - Z. mikr. anat.
Firsch. 45,510.
- WASHBURN, W., BLOCKER, T. (1954): The histochemistry of
burned human skin. Glycogen, ribonucleic acid and des-
oxyribonucleic acid. - Plast. reconstr. Surg. 14,393 .
- WISKOTT, KELLER (1969): Lehrbuch der Kinderheilkunde. -
3. Aufl. Thieme Stuttgart.
- WISLOCKI, G. (1950): Saliva- insoluble glycoproteins, stained
by periodic acid Schiff procedure, in the placentas of pigs,
cats, mouses, rats and men. - J. nat. Cancer Inst. 10,1341.
- WOLF, K. (1936): Beitrag zur Morphologie und Chemie der
Glykogenspeicherkrankheiten. - Beitr. path. Anat. 97,287.

ZIEMKE, H. (1939): Untersuchungen über den postmortalen Abbau des Leberglykogens nach künstlicher Anreicherung. - Z. exp. Med. 106, 704.

ZOLLINGER, H. (1966): Niere und ableitende Harnwege, in: DOERR und UEHLINGER: Spezielle pathologische Anatomie.- Bd. III, Springer Heidelberg.

Lebenslauf

Ich , Hans Stanik , wurde am 21. September 1947 als einziges Kind des Arztes Dr. Rudolf Stanik und der Ärztin Dr. Hildegard Stanik-Frommelt in Fürstenfeldbruck geboren . Ab 1953 besuchte ich die evangelische Knabenschule Fürstenfeldbruck und wechselte 1958 auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Fürstenfeldbruck über , um dort 1967 mein Abitur zu absolvieren .

Anschließend diente ich bis zum 31. Oktober 1968 in der Bundeswehr in Amberg und Landsberg .

Im Wintersemester 1968 / 69 schrieb ich mich an der Friedrich - Alexander - Universität in Erlangen für Humanmedizin ein . Nebenbei betätigte ich mich als Burschenschafter maßgeblich in der Studentenpolitik . Im Wintersemester 1970 / 71 legte ich das Physikum in Erlangen ab . Seit dem Wintersemester 1971 / 72 studiere ich an der Ludwig - Maximilians - Universität in München . Dort schloß ich am 21. Juni 1974 mein Medizinstudium vorläufig mit dem Staatsexamen ab .

